

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)*

Roche Pharma AG

**Modul 4 A**

*Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 06.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	11
4.2 Methodik .....	13
4.2.1 Fragestellung.....	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	14
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	15
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	15
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	15
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	16
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	17
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	18
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	18
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	19
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	19
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	20
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	23
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	24
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	25
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	26
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	28
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	28
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	29
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	30
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	31
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	33
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	40
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	40
4.3.1.3.1 Mortalität.....	41
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	41
4.3.1.3.2 Morbidität.....	48
4.3.1.3.2.1 Krankheitsfreies Überleben – RCT .....	48

4.3.1.3.2.2	Ereignisfreies Überleben – RCT .....	53
4.3.1.3.2.3	Progressionsfreies Überleben – RCT .....	56
4.3.1.3.2.4	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT .....	59
4.3.1.3.2.5	FACT GOG/NTX – RCT .....	63
4.3.1.3.2.6	EQ-5D VAS – RCT.....	66
4.3.1.3.3	Lebensqualität .....	69
4.3.1.3.3.1	EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – RCT.....	69
4.3.1.3.3.2	FACT-LymS – RCT.....	72
4.3.1.3.4	Verträglichkeit – RCT .....	75
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT.....	85
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	87
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	87
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	87
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	87
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	88
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	88
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	88
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	91
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	91
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	91
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	91
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	91
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	92
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	92
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	94
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	94
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	94
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	94
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	95
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	95
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	95
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	96
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	96
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	97
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	97
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	98
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	103
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	104
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	104
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	104

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	104
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....	104
4.6 Referenzliste .....	105
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>	<b>108</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b>	<b>110</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>	<b>111</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>	<b>112</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>113</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>116</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	29
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	31
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – POLARIX .....	34
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – POLARIX .....	35
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – POLARIX .....	36
Tabelle 4-9: Mediane Behandlungsdauer – POLARIX.....	38
Tabelle 4-10: Datenschnitte – POLARIX.....	39
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – POLARIX .....	40
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in POLARIX.....	41
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben .....	44
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in POLARIX.....	45
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus POLARIX .....	45
Tabelle 4-16: Operationalisierung von krankheitsfreiem Überleben .....	48
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsfreies Überleben in POLARIX .....	49
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Patienten mit einer CR – POLARIX .....	50
Tabelle 4-19: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben aus POLARIX.....	51
Tabelle 4-20: Ergebnisse für DFS-Rezidivrate aus POLARIX .....	52
Tabelle 4-21: Operationalisierung von ereignisfreiem Überleben .....	53
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben in POLARIX .....	53
Tabelle 4-23: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus POLARIX.....	54
Tabelle 4-24: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus POLARIX - Ereigniszahlen.....	54
Tabelle 4-25: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben.....	56
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in POLARIX .....	56
Tabelle 4-27: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus POLARIX .....	57
Tabelle 4-28: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	59

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in POLARIX .....	60
Tabelle 4-30: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Rücklaufquoten aus POLARIX.....	60
Tabelle 4-31: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus POLARIX.....	61
Tabelle 4-32: Operationalisierung von FACT GOG/NTX.....	63
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT GOG/NTX in POLARIX.....	63
Tabelle 4-34: FACT-GOG/NTX – Rücklaufquoten aus POLARIX.....	64
Tabelle 4-35: Ergebnisse für FACT GOG/NTX aus POLARIX .....	65
Tabelle 4-36: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....	66
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in POLARIX .....	67
Tabelle 4-38: EQ-5D VAS – Rücklaufquoten aus POLARIX .....	67
Tabelle 4-39: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus POLARIX.....	68
Tabelle 4-40: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) .....	69
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) in POLARIX .....	70
Tabelle 4-42: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Rücklaufquoten aus POLARIX .....	70
Tabelle 4-43: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus POLARIX .....	71
Tabelle 4-44: Operationalisierung von FACT-LymS.....	72
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-LymS in POLARIX .....	73
Tabelle 4-46: FACT-LymS – Rücklaufquoten aus POLARIX.....	73
Tabelle 4-47: Ergebnisse für FACT-LymS aus POLARIX.....	74
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Verträglichkeit.....	75
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in POLARIX .....	77
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus POLARIX .....	78
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Spezifische Verträglichkeit aus POLARIX .....	82
Tabelle 4 -52 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	86
Tabelle 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	86
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	88
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	89
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	89
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	89
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	90

Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	92
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	92
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	93
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	93
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	95
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-65: Ausmaß des Zusatznutzens für Überlebensendpunkte (Morbidität, Mortalität) .....	99
Tabelle 4-66: Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität) .....	100
Tabelle 4-67: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeitsendpunkte .....	101
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	103
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>....	114
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	117

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus POLARIX (Datenschnitt: 28. Juni.2021) ...	46
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus POLARIX (Datenschnitt: 25. Februar 2022) .....	47
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für krankheitsfreies Überleben aus POLARIX .....	51
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben aus POLARIX .....	55
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus POLARIX.....	58

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).*

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erstlinientherapie
ABC	Activated B-cell
ARR	Absolute Risikoreduktion
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COO	Cell of origin
CR	Complete remission
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEL	Double-expressor lymphoma
DFS	Disease free survival
DH/TH	Double/Triple hit lymphoma
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DILI	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic case report form
EFS (eff)	Event free survival (efficacy cause)
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core Quality of Life Questionnaire
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale
FACT GOG/NTX	Functional Assessment of Cancer Therapy Gynecologic Oncology Group / Neurotoxicity
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale
GCB	Germinal center B-cell
HR	Hazard ratio
IPI	Internationaler Prognose Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IRR	Infusion related reaction
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed effect model repeated measures
MTC	Mixed treatment comparison
NALT	Next anti-lymphoma therapy
NE	Nicht erreicht
OR	Odds ratio
OS	Overall survival
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progression free survival
Pola	Polatuzumab Vedotin
PRO	Patient reported outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
R-CHP	Rituximab
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
STIAMP	Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time to event
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 0)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

Die Behandlung von erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (1L DLBCL) folgt einem kurativen Ansatz. Der seit 20 Jahren etablierte Standard Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) erfüllt dieses Ziel für etwa 60 % der Patienten. Dies bedeutet, dass 40 % der 1L DLBCL Patienten nicht geheilt werden können. Für diese Patienten besteht eine schlechte Prognose. Ihre Chance auf Heilung sinkt deutlich, wenn die kurative Primärtherapie scheitert. In der randomisiert, kontrollierten Studie POLARIX konnte nun erstmalig gezeigt werden, dass mit Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) eine wirksamere Therapie als R-CHOP zur Verfügung steht. Pola+R-CHP erhöht die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung deutlich. Pola+R-CHP ist damit die beste kurative Primärtherapie.

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1).

#### **Fragestellung**

Welchen Zusatznutzen hat Pola+R-CHP bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit 1L DLBCL im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

#### **Datenquellen**

Diese Fragestellung wird basierend auf der randomisiert, kontrollierten Studie POLARIX beantwortet.

#### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Daher erfolgt die Bestimmung des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudie POLARIX.

#### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand des Studienprotokolls und des Studienberichts nach den Vorgaben der Verfahrensordnung (2). Die Studie POLARIX erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einem kurativen Ansatz. Mit dem Erreichen einer kompletten Remission (CR, complete remission) beginnt für den Patienten eine krankheitsfreie Zeit mit dem Ziel einer Heilung. 87 % der Patienten erreichen unter Pola+R-CHP eine komplette Remission. Die im R-CHOP-Arm gezeigte CR-Rate von 83 % ist bisher in keiner randomisiert, kontrollierten Studie (RCT, randomized controlled trial) gezeigt worden. Bei Patienten den Zustand einer kompletten Remission aufrechtzuerhalten, d.h. einen Krankheitsrückfall zu verhindern, bedeutet für Patienten die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung wird durch den Endpunkt krankheitsfreies Überleben abgebildet. Nach Erreichen einer kompletten Remission reduziert Pola+R-CHP im Vergleich zu R-CHOP das Risiko ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben statistisch signifikant um 30 %. Dies bedeutet, dass Patienten mit Pola+R-CHP eine deutlich höhere Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung haben.

Im kurativen Setting ist das Scheitern der Primärtherapie patientenrelevant. Dieses Scheitern stellt für Patienten eine schwere psychische und physische Belastung dar. Die Folgetherapien sind belastend und die Chance auf Heilung sinkt deutlich. Das Scheitern der kurativen Primärtherapie wird durch den Endpunkt ereignisfreies Überleben abgebildet. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Scheiterns der kurativen Primärtherapie statistisch signifikant um 25 %.

Das progressionsfreie Überleben bildet die für den Patienten im Krankheitsverlauf wichtigen Ereignisse Progression, Rezidiv und Tod ab. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko, einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, statistisch signifikant um 27 %.

Bei den Endpunkten zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität zeigen sich keine statistischen Unterschiede. Die Lebensqualität ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Pola+R-CHP zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Wirksamkeit bei vergleichbarer Verträglichkeit zu R-CHOP. Das Sicherheitsprofil ist konsistent mit den bekannten Risiken. Es traten keine neuen Signale auf.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Pola+R-CHP hat bei Patienten mit 1L DLBCL für das krankheitsfreie, ereignisfreie und progressionsfreie Überleben erstmals eine Überlegenheit gegenüber dem bisherigen Standard R-CHOP bewiesen. Pola+R-CHP erhöht die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Pola+R-CHP ist die beste kurative Primärtherapie. Die Lebensqualität und die Verträglichkeit von Pola+R-CHP sind vergleichbar mit R-CHOP. Gesamthaft ergibt sich für Pola+R-CHP bei 1L DLBCL-Patienten ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Welchen Zusatznutzen hat Pola+R-CHP bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit 1L DLBCL im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Diese Fragestellung wird basierend auf der randomisierten, kontrollierten Studie POLARIX beantwortet (siehe 4.3.1.2.1).

#### **Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit 1L DLBCL.

#### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Pola+R-CHP gemäß den Angaben der Fachinformation (3).

#### **Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie ist R-CHOP. R-CHOP ist die Standardtherapie für Patienten mit 1L DLBCL (4).

## Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Krankheitsfreies Überleben
  - Ereignisfreies Überleben
  - Progressionsfreies Überleben
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) (Symptomskalen)
  - Functional Assessment of Cancer Therapy, Gynecologic Oncology Group / Neurotoxicity (FACT GOG/NTX)
  - European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
- Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)
  - FACT-Therapy-Lymphoma Subscale (LymS)
- Verträglichkeit

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Nicht zutreffend.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere

getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Methodik entspricht dem oben beschriebenen Vorgehen.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für randomisierte kontrollierte Studien.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind*

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

### **Patientencharakteristika**

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der Studie POLARIX zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demografische Charakteristika
  - Alter
  - Geschlecht
  - Geografische Region
  - Ethnie
- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
  - Cell of Origin (COO)
  - Internationaler Prognostischer Index (IPI)
  - Bulky Disease
  - Double-Expressor Lymphoma (DEL)
  - Double/Triple Hit Lymphoma (DH/TH)

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Krankheitsfreies Überleben
  - Ereignisfreies Überleben
  - Progressionsfreies Überleben
  - EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
  - FACT GOG/NTX
  - EQ-5D VAS

- Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
  - FACT-LymS
- Verträglichkeit

Die Beschreibung der Operationalisierung der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte erfolgt in den jeweiligen Unterkapiteln von Kapitel 4.3.1.3.

### **Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene**

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren IPI, Bulky Disease und geografische Region bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

### ***Time-to-Event-Analysen***

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das Hazard Ratio (HR) und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 %-Quantil und das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS® mit Hilfe der Prozeduren PHREG und LIFETEST vorgenommen.

### ***Analyse binärer Endpunkte***

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (absolute Risikoreduktion [ARR], Odds Ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (5). Diese Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt.

Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko angegeben. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS<sup>®</sup> und der Prozedur PROC GENMOD durchgeführt.

### ***Analyse patientenberichteter Endpunkte***

Da die Patientenfragebögen nur zu Studienbeginn und zu weiteren wenigen Zeitpunkten während des Studienverlaufes erhoben wurden und damit der Zeitraum zwischen den einzelnen Zeitpunkten zu groß ist um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurde auf eine TTE-Analyse verzichtet. Stattdessen wurden Responder-Analysen durchgeführt, d. h. es wurde eine Änderung auf Individualebene vom Ausgangswert bis zum Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende um eine der 15 %-igen Skalenweite entsprechenden Minimal Important Difference (MID) analysiert. Imputationsregeln für fehlende Werte fanden keine Anwendung. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM) sowie anhand von Mittelwert-Plots (Mean Plots) untersucht.

### ***Analyse von Verträglichkeitsendpunkten***

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG (5) empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren medianen Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet (siehe Anhang 4-G).

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
POLARIX	ja	ja	laufend	Datenschnitte: • 28. Juni 2021 • 25. Februar 2022 Die Studie ist fortlaufend.	Pola+R-CHP, R-CHOP

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information: 06.05.2022

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle*

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

#### **4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
POLARIX	ja	ja	nein	ja (6)	ja (7–9)	ja (10)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – POLARIX

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
POLARIX	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit 1L DLBCL	Pola+R-CHP (n=440) R-CHOP (n=439)	<p><u>Behandlung:</u> 6 Zyklen Pola+R-CHP oder R-CHOP gefolgt von jeweils 2 Zyklen Rituximab im Abstand von jeweils 21 Tagen</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> Mindestens 3 Jahre Follow-Up ab der Abschlussvisite</p> <p><u>Ende der Studie:</u> Zeitpunkt, an dem jeder Patient entweder das Follow-Up beendet oder die Studie abgebrochen hat, voraussichtlich 65 Monate nach Einschluss des ersten Patienten (Studie ist aktuell fortlaufend)</p>	<p><b>Ort</b> Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Österreich, Polen, Russland Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA</p> <p><b>Zeitraum</b> <u>Einschluss des ersten Patienten:</u> 15. November 2017 <u>Datenschnitte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28. Juni 2021 (Primärer Datenschnitt)</li> <li>• 25. Februar 2022 (Nicht präspezifizierte Analyse für das Gesamtüberleben)</li> </ul>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> </ul> <p><u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Komplette Remission</li> <li>• Krankheitsfreies Überleben</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• Symptomatik</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>
<p>Abkürzungen: Pola+R-CHP: Polatumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RCT: Randomized Controlled Trial</p>						

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – POLARIX

<b>Studie</b>	<b>Pola+R-CHP</b>	<b>R-CHOP</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<b>POLARIX</b>	<p><b>Zyklen 1-6</b></p> <p><u>Tag 1</u></p> <p>Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) i.v.</p> <p>Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) i.v.</p> <p>Cyclophosphamid (750 mg/m<sup>2</sup>) i.v.</p> <p>Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) i.v.</p> <p>Vincristin Placebo i.v.</p> <p><u>Tag 1-5</u></p> <p>Prednison (100 mg/Tag) oral</p> <p><b>Zyklen 7 und 8</b></p> <p><u>Tag 1</u></p> <p>Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) i.v.</p>	<p><b>Zyklen 1-6</b></p> <p><u>Tag 1</u></p> <p>Polatuzumab Vedotin Placebo i.v.</p> <p>Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) i.v.</p> <p>Cyclophosphamid (750 mg/m<sup>2</sup>) i.v.</p> <p>Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) i.v.</p> <p>Vincristin (1,4 mg/m<sup>2</sup>) i.v.</p> <p><u>Tag 1-5</u></p> <p>Prednison (100 mg/Tag) oral</p> <p><b>Zyklen 7 und 8</b></p> <p><u>Tag 1</u></p> <p>Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) i.v.</p>	<p><b>Prämedikation vor Antikörpergabe:</b></p> <p>Paracetamol und Antihistaminikum vor allen Polatuzumab Vedotin-Infusionen empfohlen.</p> <p>Bei Patienten, welche eine IRR (Infusion Related Reaction) beim ersten Zyklus ohne Prämedikation entwickelt haben, ist die oben beschriebene Prämedikation vor allen weiteren Gaben verpflichtend.</p>
<p>Abkürzungen: i.v.: intravenös; m: Meter; mg: Milligramm; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison</p>			

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – POLARIX

Studie	POLARIX	
	Pola+R-CHP	R-CHOP
<b>N</b>	440	439
<b>Alter in Jahren</b> Median (min-max)	65,0 (19-80)	66,0 (19-80)
<b>Geschlecht</b> [n (%)]		
Männlich	239 (54,3)	234 (53,3)
Weiblich	201 (45,7)	205 (46,7)
<b>Geografische Region</b> [n (%)]		
Westeuropa/USA/Kanada/Australien	302 (68,6)	301 (68,6)
Asien	81 (18,4)	79 (18,0)
Rest der Welt	57 (13,0)	59 (13,4)
<b>Ethnie</b> [n (%)]		
Hispanisch	18 (4,1)	30 (6,8)
Nicht Hispanisch	317 (72,0)	306 (69,7)
Nicht genannt	66 (15,0)	49 (11,2)
Unbekannt	39 (8,9)	54 (12,3)
<b>ECOG Performance Status</b> zu Baseline [n (%)]		
0	175 (39,8)	173 (39,4)
1	199 (45,2)	190 (43,3)
2	66 (15,0)	75 (17,1)
Unbekannt	0 (0)	1 (0,2)
<b>Cell of Origin (COO)</b> [n (%)]		
ABC	102 (23,2)	119 (27,1)
GCB	184 (41,8)	168 (38,3)
Nicht klassifiziert	44 (10,0)	51 (11,6)
Unbekannt	110 (25,0)	101 (23,0)
<b>IPI (eCRF)</b> [n (%)]		
1	1 (0,2)	0 (0)
2	164 (37,3)	165 (37,6)
3	174 (39,5)	156 (35,5)
4	76 (17,3)	96 (21,9)
5	25 (5,7)	22 (5,0)
<b>Bulky Disease (eCRF)</b> [n (%)]		
Vorhanden	193 (43,9)	195 (44,4)
Nicht vorhanden	247 (56,1)	244 (55,6)
<b>Double-Expressor Lymphoma (DEL)</b> [n (%)]		
DEL ja	139 (31,6)	151 (34,4)
DEL nein	223 (50,7)	215 (49,0)
Unbekannt	78 (17,7)	73 (16,6)
<b>Double/Triple Hit Lymphoma (DH/TH)</b> [n (%)]		
DH/TH ja	26 (5,9)	19 (4,3)
DH/TH nein	305 (69,3)	315 (71,8)
Unbekannt	109 (24,8)	105 (23,9)
Abkürzungen: ABC: activated B-cell; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; DH/TH: Double/Triple Hit Lymphoma; eCRF: electronic case report form; GCB: germinal center B-cell; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Studie POLARIX ist eine laufende, multizentrische und doppelblinde Phase-III-Studie mit Pola+R-CHP bei erwachsenen Patienten mit 1L DLBCL.

Die Studienpopulation ist im Wesentlichen homogen. Es besteht ein geringer Unterschied hinsichtlich des COO-Subtyps.

Die Studie POLARIX umfasst für die Zulassung in China eine Erweiterungskohorte (China Extension Cohort). Die Genehmigung der chinesischen Behörden zur Verwendung dieser Daten außerhalb Chinas liegt nicht vor (11).

### **Fragestellung**

Die Studie POLARIX untersucht, ob Pola+R-CHP bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL wirksamer ist als eine Behandlung mit R-CHOP.

### **Population**

In POLARIX wurden Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL eingeschlossen, die 18-80 Jahre alt waren und zu Studienbeginn einen IPI-Wert von 2-5 aufwiesen.

Der IPI ist ein prognostischer Index beruhend auf klinischen Parametern des Patienten. Er trifft keine direkte Aussage über die Biologie der malignen B-Zelle und hat keinen Einfluss auf den molekularen Wirkmechanismus von Medikamenten auf die Krebszellen.

Um die Patientenpopulation homogen zu gestalten und eine Differenzierung der beiden Regime klarer herauszustellen, wurden ausschließlich Patienten mit IPI 2-5 eingeschlossen. Alle Patienten mit einem IPI 0-1 werden mit dem schnellen Fortschreiten dieser aggressiven Erkrankung zu Patienten mit höherem prognostischen Index. Die Wirksamkeit der Prüfsubstanz Polatuzumab Vedotin ist unabhängig vom IPI.

Die Patienten in POLARIX wiesen einen ECOG-Performance Status von 0, 1 oder 2 auf. Desweiteren wurde für eine homogene Patientenpopulation Patienten mit histologischer Transformation eines follikulärem Lymphom Grad 3b in ein aggressives B- Zellymphom nicht in der Studienpopulation abgebildet.

### Intervention

In POLARIX erhielten die Patienten im Verumarm Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin-Placebo und Prednison für sechs Zyklen gefolgt von zwei Zyklen Rituximab jeweils im Abstand von 21 Tagen (siehe Tabelle 4-7). Die mediane Behandlungsdauer mit Pola+R-CHP liegt bei 4,9 Monaten (siehe Tabelle 4-9).

### Vergleichstherapie

In POLARIX erhielten die Patienten im Kontrollarm Polatuzumab Vedotin-Placebo, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison für sechs Zyklen gefolgt von zwei Zyklen Rituximab jeweils im Abstand von 21 Tagen (siehe Tabelle 4-7). Die mediane Behandlungsdauer mit R-CHOP liegt bei 4,9 Monaten (siehe Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Mediane Behandlungsdauer – POLARIX

Studie	POLARIX	
	Pola+R-CHP	R-CHOP
Gruppe		
N <sup>a</sup>	435	438
Mediane Behandlungsdauer	4,9 Monate	4,9 Monate
Mediane Anzahl Zyklen	8	8
a: Die Werte beziehen sich auf die Safety-Population (siehe 4.3.1.3.4). Quelle: (6)		

### Endpunkte

Der primäre Endpunkt von POLARIX ist das durch den Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival). Weitere relevante Endpunkte sind Gesamtüberleben (OS, overall survival), CR, krankheitsfreies Überleben (DFS, disease free survival), ereignisfreies Überleben (EFS, event free survival), Symptomatik, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und Lebensqualität werden die Zeitpunkte Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende betrachtet. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation ist es sinnvoll, die Therapiephase und die Follow-Up-Phase getrennt zu betrachten. Für die Betrachtung der Follow-Up-Phase ist der Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlungsende angemessen, da bis zu diesem Zeitpunkt die meisten Rezidive auftreten und deshalb eine mögliche Verschlechterung aufgrund einer Krankheitsprogression erfasst werden kann.

## Datenerhebung

Die Studienvisiten finden im Abstand von 21 Tagen statt. Das Ansprechen wird zum Ende der Behandlung oder früher bewertet, falls ein Patient die Behandlung vor dem Behandlungsende abbricht. Die Nachbeobachtung erfolgt in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und für die nachfolgenden 3 Jahre alle 12 Monate. Nach den 5 Jahren erfolgt eine Nachbeobachtung hinsichtlich Überleben und Initiierung einer neuen Anti-Lymphomtherapie (NALT, next antilymphoma therapy) etwa alle 6 Monate bis zum Ende der Studie, der Rücknahme der Einwilligungserklärung oder des Todes. Nach Fortschreiten der Erkrankung werden die Patienten hinsichtlich des Überlebens, unerwünschter Ereignisse und der Initiierung einer NALT nachbeobachtet. Computertomographie (CT) und Positronen-Emissionstomographie (PET)-CT-Untersuchungen müssen gemäß Protokoll zum Screening und zur End-of-Treatment-Visite 6-8 Wochen nach dem letzten Zyklus durchgeführt werden. Die Zwischenbewertung nach Zyklus 4 sollte ebenso ein PET-CT und CT umfassen. Falls dies aufgrund lokaler Vorgaben nicht möglich sein sollte, so kann auch ein PET-CT (bevorzugt) oder ein CT erfolgen. Während der Follow-Up-Periode werden bei jedem Patienten ohne Rezidiv oder Tod in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und für die nachfolgenden 3 Jahre alle 12 Monate CT-Untersuchungen (jeweils mit Kontrastmittel) durchgeführt. Alternativ kann im Ermessen des Prüfarztes zur Verlaufsbeurteilung auch ein PET-CT-Scan angeordnet werden. Unabhängig von den beschriebenen Follow-Up-Untersuchungen bedarf es im Falle eines durch den Prüfarzt vermuteten Rezidivs einer vollständigen Tumorbewertung. Das Studienende ist als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens drei Jahre nachbeobachtet wurden oder aus der Studie ausgeschieden sind.

Tabelle 4-10: Datenschnitte – POLARIX

Datenschnitt	Präspezifiziert	Anmerkung
28. Juni 2021	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primärer Datenschnitt der Studie</li> <li>Konfirmatorische Analyse für PFS</li> <li>Erste formale Interim-Analyse für OS</li> </ul>
25. Februar 2022	nein <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zweite formale Interim-Analyse für OS</li> </ul>
Juni 2022	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Finale Analyse für OS</li> </ul>

a: Dieser Datenschnitt basiert auf dem Statistischen Analyseplan Version 4.0 vom 01. Dezember 2021.  
Abkürzungen: OS: overall survival; PFS: progression free survival

Die Studie POLARIX umfasst folgende Datenschnitte (siehe Tabelle 4-10):

- Datenschnitt vom 28. Juni 2021: Dieser Datenschnitt erfolgte, nachdem beide im Protokoll präspezifizierten Bedingungen (Eintreten von etwa 228 PFS-Ereignissen und mindestens 24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten in die globale Studie) erfüllt waren. Dieser Datenschnitt stellt die primäre Analyse dar. Auf diesem Datenschnitt basieren die im Dossier dargestellten Ergebnisse.

Ein weiterer präspezifizierter Datenschnitt ist für Juni 2022 geplant (finale OS-Analyse). Eine nicht präspezifizierte und nicht behördlich geforderte Interim-Analyse für OS fand am 25. Februar 2022 statt (12).

Die Randomisierung des ersten Patienten erfolgte am 15. November 2017, die des letzten Patienten am 27. Juni 2019.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – POLARIX

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
POLARIX	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studie verblindet war und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in POLARIX

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	ja	ja	ja	ja
POLARIX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsfreies Überleben</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)</li> <li>• FACT GOG/NTX</li> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)</li> <li>• FACT-LymS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeine Verträglichkeit</li> <li>• Spezifische Verträglichkeit</li> </ul>

#### 4.3.1.3.1 Mortalität

##### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges'  $g$ ) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw.

validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund jedweder Ursache.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurden die präspezifizierten Randomisierungsfaktoren, IPI, Bulky Disease und geografische Region genutzt.</p> <p><u>Zensurierung:</u> Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert und keine Post-Baseline-Überlebensinformation vorliegt, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 28. Juni 2021</p>
Abkürzungen: IPI: Internationaler Prognose Index; ITT: intention to treat	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Die Studie wurde verblindet durchgeführt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

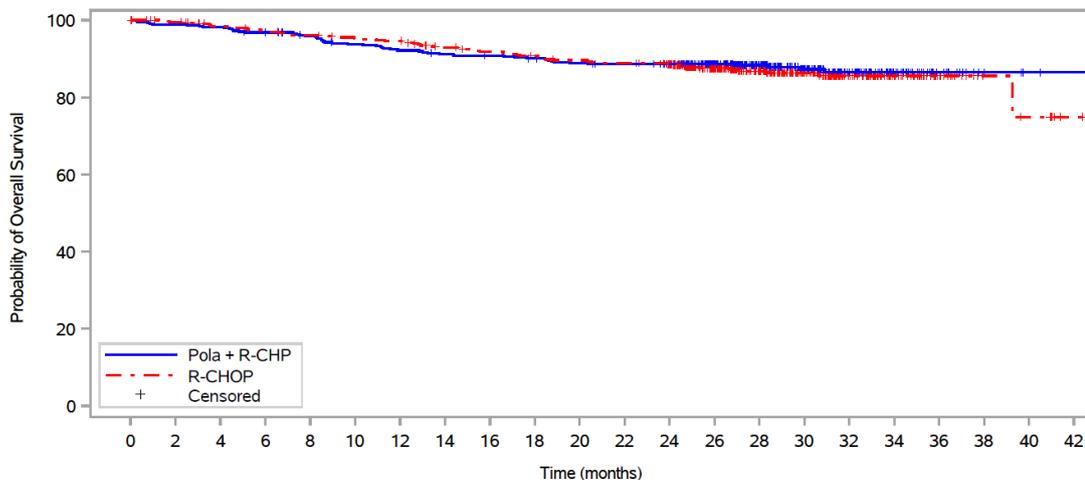
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus POLARIX

<b>Gesamtüberleben</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 % KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP		
Gesamtüberleben	53/440 (12)	57/439 (13)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,94 [0,65; 1,37]	0,7524

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
 Quelle: siehe Anhang 4-G

POPULATION: Global Population, Intent-To-Treat Population  
 ENDPOINT: Overall Survival  
 STUDY: GO39942



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	
Patients at risk																							
Pola + R-CHP	440	433	430	423	414	404	397	392	388	384	378	375	362	285	199	140	81	41	15	5	2	1	
R-CHOP	439	432	421	414	409	403	401	388	381	376	370	367	355	273	194	132	82	47	20	8	6	1	
Patients censored																							
Pola + R-CHP	0	2	2	3	8	9	9	10	12	13	14	16	29	106	191	248	308	346	372	382	385	386	
R-CHOP	0	5	11	12	13	15	15	21	23	24	25	25	36	114	191	252	301	336	363	375	376	381	

Pola = Polatuzumab Vedotin.  
 Clinical cut-off: 28JUN2021

Program: ..al\_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942/data\_analysis/ACE\_BASE/prod/program/q\_km.sas  
 Output: ..sis/ACE\_PRIMARY\_CSR\_Pooled/prod/output\_global/q\_km\_OS\_IT\_GLOBAL\_28JUN2021\_39942.pdf  
 08MAR2022 11:06

Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus POLARIX (Datenschnitt: 28. Juni.2021)

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 28. Juni 2021 (erste formale Interim-Analyse für OS) traten unter Pola+R-CHP 53 Todesfälle im Vergleich zu 57 Todesfällen unter R-CHOP auf. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die Überlebensraten liegen in beiden Behandlungsarmen mit 88 % (Pola+R-CHP) und 87 % (R-CHOP) auf sehr hohem Niveau.

Ergänzend werden die Ergebnisse der zweiten formalen Interim-Analyse für OS vom 25. Februar 2022 dargestellt (siehe Abbildung 4-2).

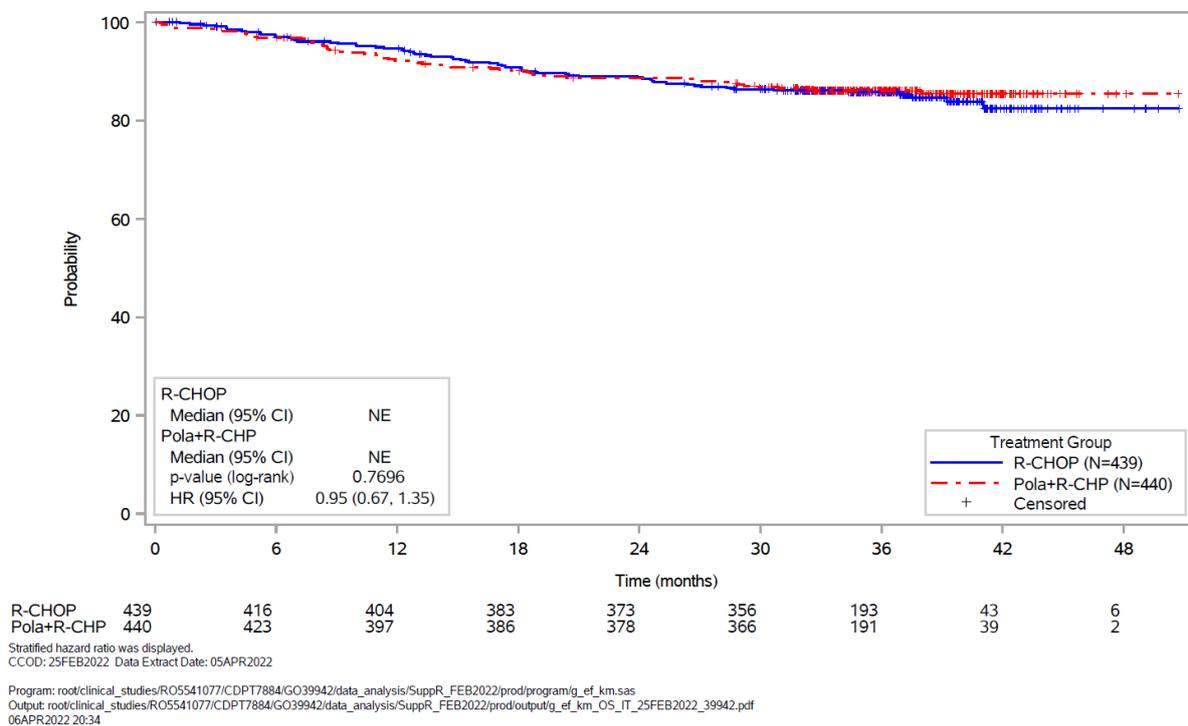
Kaplan-Meier Plot of OS, Intent-to-Treat Patients  
Protocol: GO39942

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus POLARIX (Datenschnitt: 25. Februar 2022)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3.2 Morbidität

#### 4.3.1.3.2.1 Krankheitsfreies Überleben – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-16: Operationalisierung von krankheitsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist definiert als Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten CR bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jedweder Ursache. Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgt durch den Prüfarzt basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (13).</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse des krankheitsfreien Überlebens werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt (Hauptanalyse). Da es sich beim krankheitsfreien Überleben um einen kombinierten Endpunkt handelt, werden auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten Rezidiv und Tod dargestellt. Als ergänzende Analyse wird auch die DFS-Rezidivrate incl. und ohne Tod dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurden die präspezifizierten Randomisierungsfaktoren, IPI, Bulky Disease und geografische Region genutzt.</p> <p><u>Zensurierung:</u> Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts eine CR erreicht haben, aber kein Rezidiv erlitten haben oder noch am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, an dem der Patient krankheitsfrei war. Wenn keine Tumorbewertung seit dem erstmaligen Auftreten einer CR durchgeführt wurde, wird der Patient zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer CR zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen werden auf der Population aller Patienten durchgeführt, die eine CR erreicht haben.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 28. Juni 2021.</p>
Abkürzungen: CR: complete response; CT: Computertomographie; DFS: disease free survival; IPI: Internationaler Prognose Index; PET: Positronen-Emissionstomographie	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsfreies Überleben in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung der Komponenten Tod und Rezidiv erfolgte anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien (13). Alle randomisierten Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Trotz des armübergreifend hohen Anteils an Patienten mit einer kompletten Remission kann eine relevante Verzerrung aufgrund der Definition der Analysepopulation nicht ausgeschlossen werden und das Verzerrungspotential wird somit auf hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einem kurativen Ansatz. Mit dem Erreichen einer kompletten Remission beginnt für den Patienten eine krankheitsfreie Zeit mit dem Ziel einer Heilung. Bei Patienten den Zustand einer kompletten Remission aufrechtzuerhalten, d. h. einen Krankheitsrückfall zu verhindern, bedeutet für Patienten die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Das Nichterreichen einer CR ist gleichbedeutend mit dem Scheitern einer potentiellen Heilung. Deshalb ist das Patientenkollektiv, das eine CR erreicht, die maßgebliche Gruppe mit einer realen Chance auf Heilung und bildet die Grundlage für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 28. Juni 2021 hatten 381 Patienten unter Pola+R-CHP eine CR erreicht und 363 Patienten unter R-CHOP (siehe Tabelle 4-18).

Der Anteil an Patienten mit CR beträgt in beiden Behandlungsarmen über 80 % des Gesamtkollektives. In der Betrachtung der Patientencharakteristika der Patienten mit CR zeigt sich ein ausgeglichenes Bild der beiden Behandlungsarme in Bezug auf die generellen sowie krankheitsspezifischen Kriterien. Damit stellt dieses Patientenkollektiv eine belastbare Grundlage für die Bewertung des krankheitsfreien Überlebens dar.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Patienten mit einer CR – POLARIX

Studie	POLARIX	
	Pola+R-CHP	R-CHOP
<b>Gruppe</b>		
<b>N<sup>a</sup></b>	381	363
<b>Alter in Jahren</b> Median (min-max)	65,0 (19-80)	66,0 (19-80)
<b>Geschlecht [n (%)]</b>		
Männlich	206 (54,1)	183 (50,4)
Weiblich	175 (45,9)	180 (49,6)
<b>Geografische Region [n (%)]</b>		
Westeuropa/USA/Kanada/Australien	260 (68,2)	251 (69,1)
Asien	72 (18,9)	63 (17,4)
Rest der Welt	49 (12,9)	49 (13,5)
<b>Ethnie [n (%)]</b>		
Hispanisch	13 (3,4)	22 (6,1)
Nicht Hispanisch	274 (71,9)	250 (68,9)
Nicht genannt	59 (15,5)	44 (12,1)
Unbekannt	35 (9,2)	47 (12,9)
<b>ECOG Performance Status zu Baseline [n (%)]</b>		
0	155 (40,7)	144 (39,7)
1	173 (45,4)	163 (44,9)
2	53 (13,9)	55 (15,2)
Unbekannt	0 (0)	1 (0,3)
<b>Cell of Origin (COO) [n (%)]</b>		
ABC	95 (24,9)	104 (28,7)
GCB	159 (41,7)	135 (37,2)
Nicht klassifiziert	37 (9,7)	46 (12,7)
Unbekannt	90 (23,6)	78 (21,5)
<b>IPI (eCRF) [n (%)]</b>		
1	1 (0,3)	0 (0)
2	143 (37,5)	148 (40,8)
3	155 (40,7)	127 (35,0)
4	63 (16,5)	75 (20,7)
5	19 (5,0)	13 (3,6)
<b>Bulky Disease (eCRF) [n (%)]</b>		
Vorhanden	156 (40,9)	146 (40,2)
Nicht vorhanden	225 (59,1)	217 (59,8)
<b>Double-Expressor Lymphoma (DEL) [n (%)]</b>		
DEL ja	116 (30,4)	127 (35,0)
DEL nein	200 (52,5)	179 (49,3)
Unbekannt	65 (17,1)	57 (15,7)
<b>Double/Triple Hit Lymphoma (DH/TH) [n (%)]</b>		
DH/TH ja	21 (5,5)	17 (4,7)
DH/TH nein	268 (70,3)	267 (73,6)
Unbekannt	92 (24,1)	79 (21,8)
a: N bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, die eine CR erreicht haben. Abkürzungen: ABC: activated B-cell; eCRF: electronic case report form; GCB: germinal center B-cell; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison Quelle: siehe Anhang 4-G		

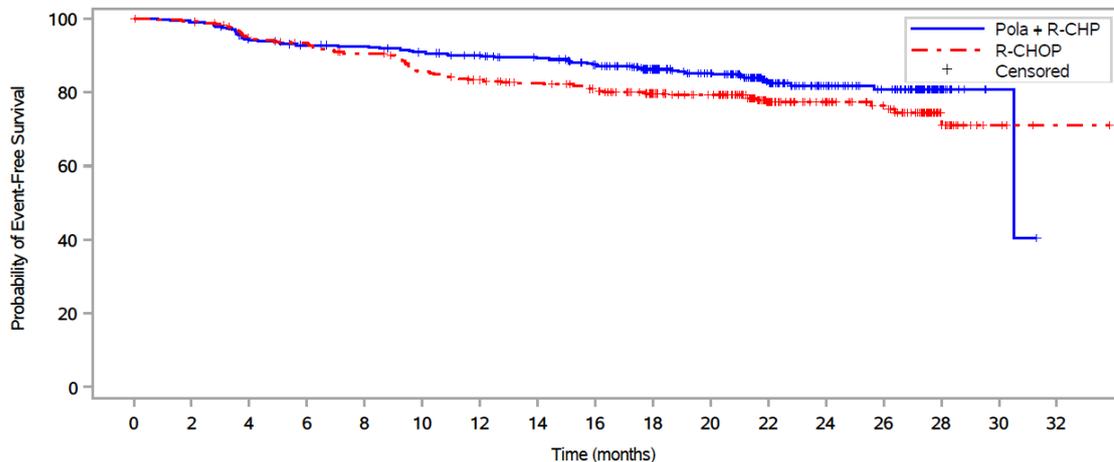
**Krankheitsfreies Überleben (Hauptanalyse)**

Tabelle 4-19: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben aus POLARIX

<b>Krankheitsfreies Überleben</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP		
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	62/381 (16,3)	79/363 (21,8)	30,5 [30,5; NE]	NE [NE; NE]	0,70 [0,50; 0,98]	0,0360
Zeit bis Rezidiv <sup>b</sup>	54/381 (14,2)	66/363 (18,2)	30,5 [30,5; NE]	NE [NE; NE]	0,73 [0,50; 1,04]	0,0834
Zeit bis Tod <sup>c</sup>	8/381 (2,1)	13/363 (3,6)	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]	0,55 [0,23; 1,37]	0,1940

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.  
b: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert)  
c: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS - alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv; Zensierung von Todesfällen mit vorherigem Rezidiv)  
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
Quelle: siehe Anhang 4-G

POPULATION: Global Population, Intent-To-Treat Population, Complete Response Population (with CR, Composite-INV)  
ENDPOINT: Disease-Free Survival (DFS from first CR(Composite-INV))  
STUDY: GO39942



Patients at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Pola + R-CHP	381	375	350	342	339	331	322	312	297	266	235	149	106	86	23	2	NE
R-CHOP	363	354	333	326	314	295	282	273	262	238	217	124	96	80	22	5	2
Patients censored																	
Pola + R-CHP	0	2	9	12	14	16	22	29	39	65	93	173	215	234	297	318	NE
R-CHOP	0	6	12	14	16	18	23	29	34	55	75	164	192	207	263	279	282

Pola = Polatuzumab Vedotin.  
Clinical cut-off: 28JUN2021

Program: ..al\_studies\RO5541077\CDPT7884\GO39942\data\_analysis\ACE\_BASE\prod\program\g\_km.sas  
Output: ..ACE\_PRIMARY\_CSR\_Pooled\prod\output\_global\km\_DFS\_CR\_IT\_GLOBAL\_28JUN2021\_39942.pdf  
08MAR2022 11:08

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für krankheitsfreies Überleben aus POLARIX

Bei Patienten den Zustand einer kompletten Remission aufrechtzuerhalten, d.h. einen Krankheitsrückfall zu verhindern, bedeutet für Patienten die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Den Zustand der kompletten Remission aufrecht zu erhalten, d.h. Rezidive oder Tod zu verhindern, ist ein patientenrelevantes Therapieziel.

Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP beim krankheitsfreien Überleben signifikant überlegen. Pola+R-CHP reduziert das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, um 30 %. Dies bedeutet, dass Patienten mit Pola+R-CHP eine deutlich höhere Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung haben.

### Ergänzende Analyse

Tabelle 4-20: Ergebnisse für DFS-Rezidivrate aus POLARIX

<b>DFS-Rezidivrate</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Ereignisraten-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Pola+R-CHP	R-CHOP	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert <sup>b</sup>
DFS-Rezidivrate <sup>a</sup> (inkl. Tod)	62/381 (16,3)	79/363 (21,8)	-0,054 [-0,110; 0,002]	NE [NE; NE]	0,74 [0,55; 0,99]	0,0535
DFS-Rezidivrate (ohne Tod)	54/381 (14,2)	66/363 (18,2)	-0,041 [-0,094; 0,012]	0,74 [0,50; 1,10]	0,76 [0,55; 1,06]	0,1343

a: Das KI des Effektschätzers liegt vollständig unterhalb der 1 (Nulleffekt). Dies wird zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen.  
b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.  
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten;  
NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola+R-CHP: Polatumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RR: Relatives Risiko  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rezidivrate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass signifikant weniger Patienten unter Pola+R-CHP im Vergleich zu R-CHOP ein DFS-Rezidiv erleiden.

#### 4.3.1.3.2.2 Ereignisfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von ereignisfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Das ereignisfreie Überleben ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache, (3) durch den Prüfarzt bewertete, andere wirksamkeitsbezogene Notwendigkeit einer NALT-Initiierung als Progress oder Rezidiv, die nicht im Protokoll spezifiziert war, oder (4) Biopsie nach Behandlungsende, die eine positive Resterkrankung nachweist, unabhängig davon, ob eine NALT-Initiierung erfolgte oder nicht. Diese Operationalisierung entspricht dem Endpunkt EFS eff (efficacy cause) im Studienbericht. Die Beurteilung des ereignisfreien Überlebens erfolgt durch den Prüfarzt basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (13) und klinischen Untersuchungen.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse des ereignisfreien Überlebens werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurden die präspezifizierten Randomisierungsfaktoren, IPI, Bulky Disease und geografische Region genutzt.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der genannten Ereignisse erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, bei der der Patient progressionsfrei war. Wenn keine Post-Baseline-Tumorbewertung durchgeführt wurde oder alle Post-Baseline-Tumorbewertungen nicht bewertbar waren, wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen werden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 28. Juni 2021</p>
Abkürzungen: CT: Computertomographie; EFS: event free survival; IPI: Internationaler Prognose Index; ITT: intention to treat; NALT: Next anti-lymphoma therapy; PET: Positronen-Emissionstomographie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung der vier Komponenten (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod, (3) Initiierung einer neuen Anti-Lymphomtherapie und (4) positives Biopsieergebnis nach Behandlungsende erfolgte anhand von klar definierten, objektiven Kriterien. Der Prüfarzt war verblindet. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ereignisfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-23: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus POLARIX

<b>Ereignisfreies Überleben</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP		
Ereignisfreies Überleben	112/440 (25,5)	138/439 (31,4)	33,3 [33,3; NE]	NE [NE; NE]	0,75 [0,58; 0,96]	0,0244

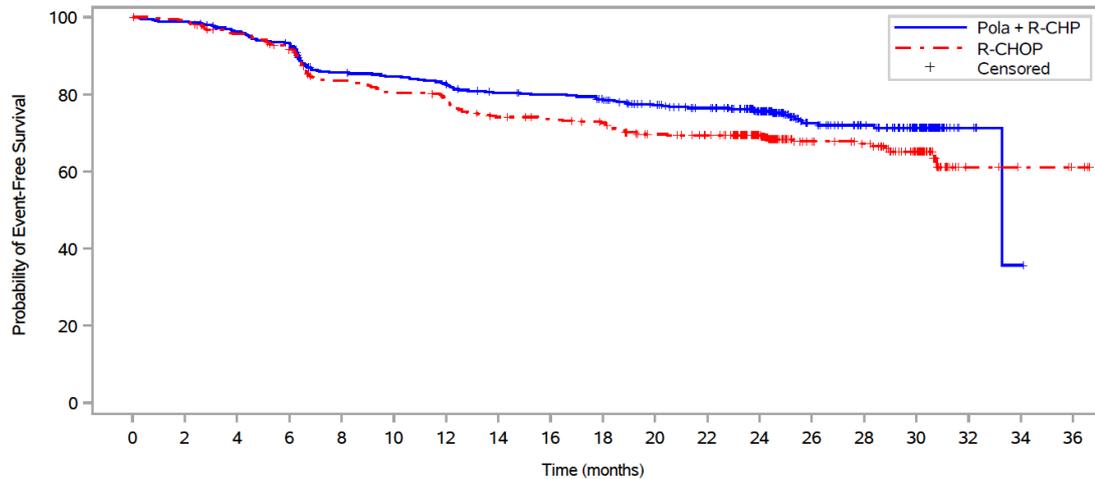
a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
 Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-24: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus POLARIX - Ereigniszahlen

<b>Ereignisfreies Überleben – deskriptive Darstellung der Ereigniszahlen</b>		
Datenschnitt 28. Juni 2021; Time-to-Event-Analyse		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
	Pola+R-CHP	R-CHOP
Ereignisfreies Überleben	112/440 (25,5)	138/439 (31,4)
Progression/Rezidiv	86/440 (19,5)	106/439 (24,1)
Tod	18/440 (4,1)	20/439 (4,6)
NALT aus Wirksamkeitsgründen	8/440 (1,8)	6/439 (1,4)
Positive Biopsie	0/440 (0)	6/439 (1,4)

Abkürzungen: NALT: next anti-lymphoma therapy; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
 Quelle: siehe Anhang 4-G

POPULATION: Global Population, Intent-To-Treat Population  
 ENDPOINT: Event-Free Survival (EFS - Efficacy, INV)  
 STUDY: GO39942



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	
Patients at risk																				
Pola + R-CHP	440	430	416	402	363	358	348	336	332	323	305	291	243	126	111	78	5	1	NE	
R-CHOP	439	428	407	386	348	335	327	306	301	294	273	266	218	114	106	78	7	5	3	
Patients censored																				
Pola + R-CHP	0	5	8	9	15	16	17	20	22	26	38	49	94	205	219	251	324	327	NE	
R-CHOP	0	7	13	17	21	21	22	24	27	30	39	45	93	193	200	225	294	296	298	

Pola = Polatuzumab Vedotin.  
 Clinical cut-off: 28JUN2021

Program: ..al\_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942/data\_analysis/ACE\_BASE/prod/program/ig\_km.sas  
 Output: \_ACE\_PRIMARY\_CSR\_Pooled/prod/output\_global/ig\_km\_EFSEFF\_IT\_GLOBAL\_28JUN2021\_39942.pdf  
 08MAR2022 11:07

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben aus POLARIX

Im kurativen Setting ist das Scheitern der Primärtherapie das therapeutisch entscheidende Ereignis. Das Scheitern der kurativen Primärtherapie wird bei dem Endpunkt ereignisfreies Überleben durch folgende Ereignisse vollständig abgebildet: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod, (3) Initiierung einer neuen Anti-Lymphomtherapie und (4) positives Biopsieergebnis nach Behandlungsende (gleichbedeutend mit Resterkrankung). Dieses Scheitern einer potentiell kurativen Primärtherapie stellt für einen Patienten eine schwere psychische und nachfolgend auch körperliche Belastung dar. Die sich anschließenden Folgetherapien sind sehr belastend und die Chance auf eine Heilung sinkt deutlich.

Patienten mit ereignisfreiem Überleben hatten kein Rezidiv, sind nicht verstorben, benötigen keine Folgetherapie und haben keine Resterkrankung. Alle Punkte sind patientenrelevant. Das ereignisfreie Überleben wird in der Erstlinientherapie des DLBCL als validierter Surrogatendpunkt zur Steigerung der Heilungsrate angesehen (14, 15).

Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP beim ereignisfreien Überleben signifikant überlegen. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Scheiterns der kurativen Primärtherapie um 25 %.

#### 4.3.1.3.2.3 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des progressionsfreien Überlebens erfolgt durch den Prüfarzt basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (13).</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Zudem werden noch Analysen zu den Einzelkomponenten des Endpunktes dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurden die präspezifizierten Randomisierungsfaktoren IPI, Bulky Disease und geografische Region genutzt.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der genannten Ereignisse erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, bei dem der Patient progressionsfrei war. Wenn keine Post-Baseline-Tumorbewertung durchgeführt wurde oder alle Post-Baseline-Tumorbewertungen nicht bewertbar waren, wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 28. Juni 2021</p>
Abkürzungen: CT: Computertomographie; IPI: Internationaler Prognose Index; ITT: intention to treat; PET: Positronen-Emissionstomographie; PFS: progression free survival	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung der Komponenten Tod und Progression erfolgte anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien (13). Der Prüfarzt war verblindet. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-27: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus POLARIX

<b>Progressionsfreies Überleben</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP		
Progressionsfreies Überleben	107/440 (24,3)	134/439 (30,5)	33,3 [33,3; NE]	NE [NE; NE]	0,73 [0,57; 0,95]	0,0177
Zeit bis Progress/Rezidiv	88/440 (20)	114/439 (26)	33,3 [33,3; NE]	NE [NE; NE]	0,71 [0,53; 0,94]	0,0148
Zeit bis Tod	19/440 (4,3)	20/439 (4,6)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,89 [0,47; 1,68]	0,7262

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
 Quelle: siehe Anhang 4-G



**4.3.1.3.2.4 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und fünf Single-Item Skalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC-QLQ-Scoring Manual zugeordnet (16). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0 – 100 Punkten. Bei den Symptomskalen repräsentieren hohe Punktskalen eine hohe Symptombelastung des Patienten.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde in Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, bei Behandlungsende (Treatment Completion) sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse der Symptomskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies. Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.2.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Diese Analysen werden auf der PRO (Patient Reported Outcome)-Population durchgeführt. Ergänzende Analysen wurden auf der ITT Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 28. Juni 2021.</p>
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; ITT: intention to treat; MMRM: mixed effect model repeated measures	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Komplette Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Rücklaufquoten aus POLARIX

Zeitpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)
Baseline	440	411/440 (93,4)	439	404/439 (92,0)
Behandlungsende	412	386/412 (93,7)	400	360/400 (90,0)
24 Monate nach Behandlungsende	135	104/135 (77,0)	126	91/126 (72,2)

a: Die Rücklaufquote bezieht sich jeweils auf die geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 hinweg.  
Abkürzungen:n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola+R-CHP: Polatumumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 70 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus POLARIX

<b>EORTC QLQ-Q30 (Symptomskalen)</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Responderanalyse (Verschlechterung um 15 Punkte bzw. 15 %)						
	<b>Patienten mit Ereignis n/N<sup>a</sup> (%)</b>		<b>Statistische Analysen</b>			
	Pola+R-CHP	R-CHOP	<b>ARR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
<b>Fatigue</b>						
Behandlungsende	49/380 (12,9)	53/346 (15,3)	-0,023 [-0,074; 0,028]	0,82 [0,54; 1,24]	0,84 [0,59; 1,21]	0,3447
24 Monate nach Behandlungsende	14/102 (13,7)	7/87 (8,0)	0,048 [-0,051; 0,147]	1,59 [0,61; 4,17]	1,69 [0,71; 4,01]	0,3427
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
Behandlungsende	33/380 (8,7)	29/347 (8,4)	0,006 [-0,032; 0,045]	1,06 [0,63; 1,79]	1,06 [0,66; 1,70]	0,8285
24 Monate nach Behandlungsende	3/102 (2,9)	1/87 (1,1)	NE [NE; NE]	1,20 [0,11; 13,48]	NE [NE; NE]	NE
<b>Schmerz</b>						
Behandlungsende	83/381 (21,8)	69/349 (19,8)	0,017 [-0,041; 0,076]	1,14 [0,80; 1,64]	1,11 [0,84; 1,47]	0,4663
24 Monate nach Behandlungsende	23/103 (22,3)	6/87 (6,9)	NE [NE ; NE]	4,27 [1,62; 11,25]	3,56 [1,54; 8,25]	0,0020
<b>Dyspnoe</b>						
Behandlungsende	72/380 (18,9)	52/347 (15,0)	1,36 [0,92; 2,02]	0,047 [-0,004; 0,098]	1,25 [0,91; 1,73]	0,1258
24 Monate nach Behandlungsende	15/102 (14,7)	21/86 (24,4)	-0,094 [-0,210; 0,021]	0,49 [0,23; 1,04]	0,57 [0,32; 1,03]	0,0604
<b>Appetitlosigkeit</b>						
Behandlungsende	41/379 (10,8)	29/346 (8,4)	0,019 [-0,026; 0,063]	1,33 [0,81; 2,19]	1,31 [0,84; 2,06]	0,2599
24 Monate nach Behandlungsende	9/102 (8,8)	2/87 (2,3)	NE [NE; NE]	3,36 [0,70; 16,01]	3,26 [0,73; 14,57]	0,1091
<b>Schlaflosigkeit</b>						
Behandlungsende	63/380 (16,6)	46/346 (13,3)	0,017 [-0,035; 0,069]	1,33 [0,88; 2,01]	1,27 [0,89; 1,80]	0,1797
24 Monate nach Behandlungsende	11/102 (10,8)	13/87 (14,9)	NE [NE; NE]	0,56 [0,23; 1,37]	NE [NE; NE]	NE
<b>Verstopfung</b>						
Behandlungsende	44/375 (11,7)	24/339 (7,1)	0,044 [0,001; 0,087]	1,73 [1,03; 2,91]	1,67 [1,04; 2,69]	0,0362

24 Monate nach Behandlungsende	13/103 (12,6)	6/86 (7,0)	NE [NE; NE]	1,62 [0,58; 4,55]	1,73 [0,69; 4,38]	0,3585
<b>Diarrhoe</b>						
Behandlungsende	46/373 (12,3)	40/345 (11,6)	0,010 [-0,037; 0,056]	1,06 [0,67; 1,67]	1,05 [0,71; 1,56]	0,8049
24 Monate nach Behandlungsende	8/101 (7,9)	8/87 (9,2)	NE [NE; NE]	0,67 [0,23; 1,98]	NE [NE; NE]	NE
a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen. b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RR: Relatives Risiko Quelle: siehe Anhang 4-G						

Pola+R-CHP zeigt bei den Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit und Diarrhoe eine vergleichbare Lebensqualität, d.h. keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit R-CHOP.

Bei der Symptomskala Verstopfung zeigt sich zum Zeitpunkt Behandlungsende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Pola+R-CHP-Arm 44 Patienten, R-CHOP-Arm 24 Patienten), der aber 24 Monate nach Behandlungsende nicht mehr bestand. Stellt man diese Ergebnisse dem berichteten unerwünschten Ereignis Diarrhoe gegenüber, so kann hier nicht von einem klaren Effekt bedingt durch die Therapie ausgegangen werden. Es ist daher von Einzelfällen auszugehen.

Bei der Symptomskala Schmerz zeigt sich zum Zeitpunkt Behandlungsende kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich mit R-CHOP. 24 Monate nach Behandlungsende zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Pola+R-CHP-Arm 23 Patienten, R-CHOP-Arm 6 Patienten). Die berichteten Symptome stehen ohne zeitlichen Bezug zur Primärtherapie mit Pola+R-CHP. Damit kann von keinem kausalen Zusammenhang zur Primärtherapie ausgegangen werden.

Die Symptomskalen des onkologiespezifischen Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen, dass die Werte zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichbar sind.

**4.3.1.3.2.5 FACT GOG/NTX – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von FACT GOG/NTX

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala. Die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala umfasst 11 Fragen zu behandlungsassoziierten neurologischen Veränderungen (sensorisch, akustisch, motorisch, Dysfunktionen). Dabei beurteilen die Patienten ihr Wohlbefinden auf der Basis einer fünfstufigen Skala von 0=„überhaupt nicht“ bis 4=„sehr viel“. Der Score der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala nimmt Werte von 0 bis 44 Punkte an, wobei hohe Werte eine sehr starke Neuropathie implizieren (17).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala wurde an Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 4 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, Zyklus 6 Tag 1, Zyklus 7 Tag 1, Zyklus 8 Tag 1, bei Behandlungsende (Treatment Completion) sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Kapitel 4.2 zu finden. Die Ergebnisse des FACT GOG/NTX werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies. Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.2.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Diese Analysen werden auf der PRO-Population durchgeführt. Ergänzende Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 28.06.2021</p>
Abkürzungen: FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy, Gynecologic Oncology Group / Neurotoxicity; ITT: intention to treat; MMRM: mixed effect model repeated measures; PRO: patient reported outcome	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT GOG/NTX in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACT-GOG/NTX für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-34: FACT-GOG/NTX – Rücklaufquoten aus POLARIX

Zeitpunkt	Pola+R-CHP (N=440)		R-CHOP (N=439)	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	440	412/440 (93,6)	439	407/439 (92,7)
Behandlungsende	396	380/396 (96,0)	383	366/383 (95,6)
24 Monate nach Behandlungsende	135	105/135 (77,8)	126	93/126 (73,8)
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison Quelle: siehe Anhang 4-G				

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 70 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für FACT GOG/NTX aus POLARIX

<b>FACT GOG/NTX</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Responderanalyse (Verschlechterung um 7 Punkte bzw. 15 %)						
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)		Statistische Analysen			
			ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
	Pola+R-CHP	R-CHOP				
Behandlungsende	87/363 (24,0)	56/343 (16,3)	0,073 [0,015; 0,131]	1,63 [1,12; 2,38]	1,46 [1,09; 1,98]	0,0102
24 Monate nach Behandlungsende	19/103 (18,4)	9/87 (10,3)	0,073 [0,015; 0,131]	1,86 [0,78; 4,41]	1,82 [0,87; 3,82]	0,1578

a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen.  
b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.  
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten;  
NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin  
und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RR: Relatives Risiko  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Bei der Beurteilung der Neurotoxizität zeigt sich zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Pola+R-CHP-Arm 87 Patienten, R-CHOP-Arm 56 Patienten), der 24 Monate nach Behandlungsende nicht mehr bestand.

Neben der Erhebung von patientenberichteten Symptomen, welche auf eine Neurotoxizität hindeuten können, ist der Preferred Term (PT) „Periphere Neuropathie“ auch als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse abgebildet. Hier zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

**4.3.1.3.2.6 EQ-5D VAS – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität erfolgte mit dem standardisierten Patientenfragebogen EQ-5D. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils sind Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen werden jeweils in drei Stufen (kein Problem, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Anhand der EQ-5D-VAS können die Patienten ihren unspezifischen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten (18). Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt, bereits in zahlreichen Studien mit onkologischen Patienten eingesetzt (19, 20) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (21).</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen EQ-5D VAS wurde in Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, bei Behandlungsende (Treatment Completion) sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse der Symptomskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende: siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies. Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.2.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Diese Analysen werden auf der PRO-Population durchgeführt. Ergänzende Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 28.06.2021</p>
<p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; ITT: intention to treat; MMRM: mixed effect model repeated measures; PRO: patient reported outcome</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-38: EQ-5D VAS – Rücklaufquoten aus POLARIX

Zeitpunkt	Pola+R-CHP (N=440)		R-CHOP (N=439)	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	440	405/440 (92,0)	439	406/439 (92,5)
Behandlungsende	412	388/412 (94,2)	400	365/400 (91,3)
24 Monate nach Behandlungsende	135	114/135 (84,4)	126	110/126 (87,3)

Abkürzungen:n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 70 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus POLARIX

<b>EQ-5D VAS</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Responderanalyse (Verschlechterung um 15 Punkte bzw. 15 %)						
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)		Statistische Analysen			
			ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
	Pola+R-CHP	R-CHOP				
Behandlungsende	34/365 (9,3)	29/340 (8,5)	-0,003 [-0,049; 0,042]	1,11 [0,66; 1,87]	1,10 [0,69; 1,76]	0,6827
24 Monate nach Behandlungsende	8/108 (7,4)	4/102 (3,9)	0,018 [-0,044; 0,081]	1,76 [0,50; 6,20]	2,01 [0,63; 6,44]	0,3719

a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen.  
b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.  
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten;  
NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola+R-CHP: Polatumumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RR: Relatives Risiko  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Pola+R-CHP zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit R-CHOP. Der subjektive Gesundheitszustand wird von den Patienten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende als vergleichbar bewertet.

### 4.3.1.3.3 Lebensqualität

#### 4.3.1.3.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-40: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf Funktionskalen (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) und sechs Single-Item Skalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC-QLQ-Scoring Manual zugeordnet (16). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0 – 100 Punkten. Für die Gesamtlebensqualität und für die funktionalen Skalen repräsentieren hohe Punktzahlen die bestmögliche Lebensqualität bzw. eine funktionale Kompetenz des Patienten.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde in Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, bei Behandlungsende (Treatment Completion) sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse der Funktionskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies. Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.2.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Diese Analysen werden auf der PRO-Population durchgeführt. Ergänzende Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 28.06.2021</p>
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; ITT: intention to treat; MMRM: mixed effect model repeated measures; PRO: patient reported outcome</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-42: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Rücklaufquoten aus POLARIX

Zeitpunkt	Pola+R-CHP (N=440)		R-CHOP (N=439)	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	440	414/440 (94,1)	439	405/439 (92,3)
Behandlungsende	412	389/412 (94,4)	400	369/400 (92,3)
24 Monate nach Behandlungsende	135	104/135 (77,0)	126	91/126 (72,2)

a: Die Rücklaufquote bezieht sich jeweils auf die geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 hinweg.  
Abkürzungen:n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 70 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus POLARIX

<b>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Responderanalyse (Verschlechterung um 15 Punkte bzw. 15 %)						
	<b>Patienten mit Ereignis n/N<sup>a</sup> (%)</b>		<b>Statistische Analysen</b>			
	Pola+R-CHP	R-CHOP	<b>ARR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
Behandlungsende	67/376 (17,8)	53/345 (15,4)	0,026 [-0,028; 0,080]	1,21 [0,82; 1,80]	1,17 [0,84; 1,62]	0,3393
24 Monate nach Behandlungsende	16/103 (15,5)	13/86 (15,1)	0,003 [-0,099; 0,105]	0,88 [0,38; 2,00]	0,98 [0,50; 1,92]	0,7513
<b>Rollenfunktion</b>						
Behandlungsende	91/379 (24,0)	72/347 (20,7)	0,034 [-0,026; 0,094]	1,23 [0,86; 1,74]	1,16 [0,88; 1,52]	0,2566
24 Monate nach Behandlungsende	16/102 (15,7)	11/87 (12,6)	0,012 [-0,105; 0,129]	1,30 [0,57; 2,98]	1,26 [0,61; 2,57]	0,5309
<b>Körperliche Funktion</b>						
Behandlungsende <sup>c</sup>	56/380 (14,7)	35/347 (10,1)	0,057 [0,006; 0,107]	1,58 [1,01; 2,47]	1,46 [0,98; 2,18]	0,0457
24 Monate nach Behandlungsende	9/102 (8,8)	6/87 (6,9)	0,038 [-0,054; 0,130]	1,42 [0,49; 4,13]	1,29 [0,48; 3,51]	0,5218
<b>Emotionale Funktion</b>						
Behandlungsende	41/377 (10,9)	25/346 (7,2)	0,027 [-0,015; 0,069]	1,56 [0,93; 2,62]	1,52 [0,95; 2,44]	0,0935
24 Monate nach Behandlungsende	10/103 (9,7)	5/85 (5,9)	NE [NE; NE]	1,57 [0,49; 4,98]	1,74 [0,62; 4,91]	0,4445
<b>Kognitive Funktion</b>						
Behandlungsende	86/377 (22,8)	85/345 (24,6)	-0,019 [-0,079; 0,042]	0,91 [0,64; 1,28]	0,92 [0,71; 1,20]	0,5838
24 Monate nach Behandlungsende	30/103 (29,1)	17/85 (20,0)	0,096 [-0,031; 0,224]	1,47 [0,74; 2,91]	1,40 [0,83; 2,37]	0,2689
<b>Soziale Funktion</b>						
Behandlungsende	78/376 (20,7)	59/344 (17,2)	0,033 [-0,025; 0,091]	1,28 [0,88; 1,85]	1,21 [0,89; 1,65]	0,2022
24 Monate nach Behandlungsende	11/103 (10,7)	9/85 (10,6)	-0,007 [-0,105; 0,091]	0,90 [0,35; 2,34]	0,98 [0,42; 2,26]	0,8344

a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen.

b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

c: Das KI des Effektschätzers enthält die 1 (Nulleffekt). Somit ist hier trotz signifikantem p-Wert keine Bewertung des Zusatznutzens möglich.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola+R-CHP: Polatumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RR: Relatives Risiko

Quelle: siehe Anhang 4-G

Pola+R-CHP zeigt bei allen sechs Funktionsskalen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich mit R-CHOP. Die Funktionsskalen des onkologiespezifischen Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen, dass die Lebensqualität zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichbar ist.

#### 4.3.1.3.3.2 FACT-LymS – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-44: Operationalisierung von FACT-LymS

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit der Subskala FACT-LymS des FACT-Lym-Fragebogen (Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Lymphom-Patienten. Der FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patienten mit NHL validiert (22). Er beinhaltet den generischen Kernfragebogen FACT-General (FACT-G), der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten erhebt, sowie die FACT-LymS, die zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte misst. Patienten bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0 – 4 (0 = gar nicht bis 4 = sehr stark). Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Subskalen wird ein Subskalen-Ergebnis berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität (FACT-LymS; Bereich 0 – 60 Punkte).</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen FACT-LymS wurde in Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, bei Behandlungsende (Treatment Completion) sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse des FACT-LymS werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monaten nach Behandlungsende; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 9 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies. Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.2.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Diese Analysen werden auf der PRO-Population durchgeführt. Ergänzende Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 28.06.2021</p>
Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; ITT: intention to treat; MMRM: mixed effect model repeated measures; PRO: patient reported outcome	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-LymS in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACT-LymS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-46: FACT-LymS – Rücklaufquoten aus POLARIX

Zeitpunkt	Pola+R-CHP (N=440)		R-CHOP (N=439)	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	440	410/440 (93,2)	439	405/439 (92,3)
Behandlungsende	412	391/412 (94,9)	400	368/400 (92,0)
24 Monate nach Behandlungsende	135	104/135 (77,0)	126	95/126 (75,4)

Abkürzungen:n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola+R-CHP: Polatumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 70 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für FACT-LymS aus POLARIX

<b>FACT-LymS</b>						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Responderanalyse (Verschlechterung um 9 Punkte bzw. 15 %)						
	<b>Patienten mit Ereignis n/N<sup>a</sup> (%)</b>		<b>Statistische Analysen</b>			
	Pola+R-CHP	R-CHOP	<b>ARR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
Behandlungsende	9/372 (2,4)	11/342 (3,2)	-0,006 [-0,030; 0,019]	0,77 [0,31; 1,87]	0,75 [0,31; 1,78]	0,5554
24 Monate nach Behandlungsende	3/102 (2,9)	1/88 (1,1)	NE [NE; NE]	1,28 [0,11; 14,70]	2,15 [0,24; 19,50]	0,8424

a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen.  
b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.  
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten;  
NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola+R-CHP: Polatumumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RR: Relatives Risiko  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Pola+R-CHP zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit R-CHOP. Der krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebogen FACT-LymS zeigt, dass die Lebensqualität zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichbar ist.

Beide Lebensqualitätsendpunkte zeigen, dass die Lebensqualität der Patienten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist.

#### 4.3.1.3.4 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p><b><u>Generelle Verträglichkeit</u></b></p> <p><b>Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)</b>  Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Sämtliche UE, die während der Studie sowie bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) auftreten, werden im Datenerfassungsbogen (eCRF, electronic case report form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.0) klassifiziert.</p> <p>Sämtliche UE werden hinsichtlich ihres Verlaufs nachverfolgt, bis sie entweder vollkommen zurückgebildet oder als stabil durch den Prüfarzt eingeschätzt werden, der Patient nicht mehr nachverfolgt werden kann („lost to follow-up“) oder der Patient die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerruft. Im vorliegenden Dossier wird davon ausgegangen, dass ein Patient sich von einem UE erholt hat, wenn das UE laut Prüfarzt als „recovered“ oder „recovered with sequelae“ angegeben wird.</p> <p>Die Angaben im Dossier zum Ausgang der berichteten UE beziehen sich auf die Gesamtanzahl der jeweils berichteten UE. Alle UE werden durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 4.0) und der Kausalität eingestuft. Die Prüfarzte sind gemäß Protokoll angehalten, UE von speziellem Interesse (AESI, adverse events of special interest), bei denen ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Gabe der Studienmedikation angenommen wird, bis 12 Monate nach der letzten Dosis an den Sponsor zu melden. SUE, bei denen ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Gabe der Studienmedikation angenommen wird, sollen ohne zeitliche Beschränkung an den Sponsor gemeldet werden.</p> <p>Alle Ereignisse, die dem zu erwartenden Krankheitsverlauf des Lymphoms entsprechen, werden nicht als UE gewertet. Besteht Unsicherheit darüber, ob ein Ereignis aufgrund einer Progression der Grunderkrankung auftritt, wird dieses Ereignis durch den Prüfarzt als UE gewertet. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vorbestehende Erkrankungen werden nur dann als UE gemeldet, wenn sie sich während der Studie verschlechtern.</p> <p><b>Patienten mit UE Grad 3-4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5</b>  UE werden gemäß der CTCAE Version 4.0 des NCI in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet.</p> <p><b>Patienten mit schwerwiegende UE (SUE)</b>  Als SUE wird jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tödlich,</li> <li>- lebensbedrohlich,</li> <li>- einen Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li>- zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</li> <li>- eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> <li>- medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul>

**Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE**

Für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE werden Behandlungsabbrüche jeglicher Studienmedikation (Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) erfasst, die aufgrund eines UE erfolgen.

**Spezifische Verträglichkeit****Patienten mit einem UE von speziellem Interesse (AE of special interest, AESI)**

UE von speziellen Interesse sind UE der Prüfmedikation (Polatuzumab Vedotin), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften sowie nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten vom Sponsor definiert werden und identifizierte bzw. potentielle Risiken darstellen und welche innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor gemeldet werden müssen.

- Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (DILI: Drug induced liver injury), was eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) in Verbindung mit entweder einem erhöhten Bilirubin oder einer klinischen Gelbsucht entsprechend Hy's Law einschließt
- Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation (STIAMP)
- Sensorische oder motorische periphere Neuropathie  $\geq$  Grad 2
- Infektionen  $\geq$  Grad 2

**Patienten mit einem ausgewählten UE (selected AE)**

Ausgewählte UE sind UE der Prüfmedikation (Polatuzumab Vedotin), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften sowie nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten vom Sponsor definiert werden und identifizierte bzw. potentielle Risiken darstellen.

- Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie (alle Grade)
- Sensorische oder motorische periphere Neuropathie (alle Grade)
- Infektionen (alle Grade)
- Hepatische Toxizität (alle Grade)

**Analyse-Population**

Die Analysepopulation ist die Safety Evaluable-Population. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation in zulassungskonformer Dosierung unabhängig von ihrer Randomisierung erhielten. In der Hauptanalyse (Datenschnitt vom 28.06.2021) erhielten von den 873 Patienten 435 Patienten Pola+R-CHP (Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) und 438 Patienten R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison). Patienten, die mindestens eine Dosis Polatuzumab Vedotin erhielten, wurden im Pola-R-CHP-Arm analysiert und Patienten, die kein Polatuzumab Vedotin erhielten, wurden im R-CHOP-Arm ausgewertet („as treated“).

**Datenschnitt**

Die Auswertung zur Verträglichkeit beruht auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2021.

Abkürzungen: AESI: adverse events of special interest; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DILI: drug induced liver injury; eCRF: electronic case report form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; NCI: National Cancer Institute; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in POLARIX

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POLARIX	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Population. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

**Beschreibung der Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ (siehe auch Anhang 4-G)**

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus POLARIX

<b>Generelle Verträglichkeit – Datenschnitt 28. Juni 2021</b>				
<b>Endpunkte</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>		<b>Statistische Analysen</b>	
	<b>Pola+R-CHP</b>	<b>R-CHOP</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>
Patienten mit UE	426/435 (97,9)	431/438 (98,4)	1,00 [0,98; 1,01]	0,6043
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	264/435 (60,7)	262/438 (59,8)	1,01 [0,91; 1,13]	0,7923
Patienten mit UE Grad 3	125/435 (28,7)	113/438 (25,8)	1,11 [0,90; 1,38]	0,3304
Patienten mit UE Grad 4	126/435 (29,0)	139/438 (31,7)	0,91 [0,75; 1,12]	0,3739
Patienten mit UE Grad 5	13/435 (3,0)	10/438 (2,3)	1,31 [0,58; 2,95]	0,5166
Patienten mit SUE	148/435 (34,0)	134/438 (30,6)	1,11 [0,92; 1,35]	0,2791
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	27/435 (6,2)	29/438 (6,6)	0,94 [0,56; 1,56]	0,8029

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Wald-Test.  
 Abkürzungen: RR: Relatives Risiko Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola+R-CHP: Polatumumab in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison  
 Quelle: siehe Anhang 4-G

***Patienten mit UE***

Die deutliche bessere Wirksamkeit von Pola+R-CHP gegenüber R-CHOP geht einher mit einer vergleichbaren Verträglichkeit. Die Kriterien der generellen Verträglichkeit weisen in keiner Kategorie einen signifikanten Unterschied auf (Tabelle 4-50).

Ein UE jeglichen Grades wurde bei 97,9 % der Patienten im Pola+R-CHP-Arm und bei 98,4 % der Patienten im R-CHOP-Arm dokumentiert (RR = 1,00; 95 %-KI [0,98; 1,01]; p=0,6043). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrzahl der aufgetretenen UEs reversibel (84,1 % vs. 82,6 %). Die häufigsten SOCs waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (76,1 % vs. 71,9 %, RR = 1,06; 95 %-KI [0,98; 1,14]; p=0,1602), „Erkrankungen des Nervensystems“ (65,7 % vs. 68,7 %, RR = 0,96; 95 %-KI [0,87; 1,05]; p=0,3495) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (62,3 % vs. 62,1 %, RR = 1,00; 95 %-KI [0,90; 1,11]; p=0,9518).

Bei einer detaillierten Analyse zeigten sich vereinzelte statistische Unterschiede für das SOC „Herzkrankungen“ sowie die PTs „Diarrhoe“, „Febrile Neutropenie“ und „akute Niereninsuffizienz“, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Das SOC „Herzerkrankungen“ wurden bei 34 Patienten (7,8 %) im Pola+R-CHP-Arm signifikant seltener festgestellt als im R-CHOP-Arm mit 55 Patienten (12,5 %; RR = 0,62; 95 %-KI [0,41; 0,93]; p=0,0223). Dies bestätigt die kardiale Verträglichkeit von Polatuzumab Vedotin.

Der PT „Diarrhoe“ wurde bei 134 Patienten (30,8 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 88 Patienten (20,1 %) im R-CHOP-Arm festgestellt (RR = 1,53; 95 %-KI [1,21; 1,94]; p=0,0003). Dieser Unterschied fand sich auch signifikant bei Patienten mit schwerwiegenden Ereignissen (2,5 % vs. 0,5 %, RR = 5,54; 95 %-KI [1,23; 24,84]; p=0,0254), nicht jedoch bei höhergradigen UE Grad  $\geq 3$  (3,9 % vs. 1,8 %, RR = 2,14; 95 %-KI [0,93; 4,91]; p=0,0724). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der aufgetretenen Ereignisse reversibel (96,1 % vs. 91,9 %), nur 5 bzw. 7 Ereignisse waren persistierend. Diarrhoe führte bei keinem Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Der Anteil an Patienten mit Dosisreduktion jeglicher Studienmedikation aufgrund von Diarrhoe war in beiden Behandlungsarmen auf sehr niedrigem Niveau identisch (0,5 %). Der Anteil an Patienten mit Unterbrechung jeglicher Studienmedikation war in beiden Behandlungsarmen ebenfalls identisch (0,2 %). Diarrhoe scheint keinen Einfluss auf die Therapieadhärenz zu haben. Bei den patientenberichteten Symptomen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich Diarrhoe.

Der PT „Febrile Neutropenie“ wurde bei 62 Patienten (14,3 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 35 Patienten (8,0 %) im R-CHOP-Arm festgestellt (RR = 1,78; 95 %-KI [1,20; 2,64]; p=0,0039). Dieser Unterschied fand sich auch signifikant bei Patienten mit höhergradigen Ereignissen UE Grad  $\geq 3$  (13,8 % vs. 8,0 %, RR = 1,73; 95 %-KI [1,16; 2,56]; p=0,0068), nicht jedoch bei schwerwiegenden Ereignissen (9,9 % vs. 6,4 %, RR = 1,55; 95 %-KI [0,98; 2,44]; p=0,0616). In beiden Gruppen waren fast alle aufgetretenen Ereignisse reversibel (97,6 % vs. 100,0 %). Febrile Neutropenie führte bei keinem Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Der Anteil an Patienten mit Dosisreduktion jeglicher Studienmedikation aufgrund von febriler Neutropenie war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (1,1 % vs. 0,5 %). Der Anteil an Patienten mit Unterbrechung jeglicher Studienmedikation war in beiden Behandlungsarmen ebenfalls vergleichbar (0,7 % vs. 0,2 %). Febrile Neutropenien stellen ein bekanntes Risiko zytotoxischer Therapien dar und waren klinisch gut zu beherrschen. Schwerwiegende Infektionen als Folge wurden nicht gehäuft berichtet (siehe Kapitel „Spezifische Verträglichkeit“).

Der PT „Akute Niereninsuffizienz“ wurde bei 11 Patienten (2,5 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 3 Patienten (0,7 %) im R-CHOP-Arm berichtet (RR = 3,69; 95 %-KI [1,04; 13,14]; p=0,0438). Fast alle berichteten Ereignisse waren von milder oder moderater Ausprägung und auf Abweichungen im Laborwert Kreatinin zurückzuführen. Es bestanden keine Unterschiede bei Patienten mit höhergradigen Ereignissen UE Grad  $\geq 3$  (0,9 % vs. 0,5 %, RR = 2,01; 95 %-KI [0,37; 10,94]; p=0,4175) oder bei Patienten mit schwerwiegenden Ereignissen (0,9 % vs. 0,2 %, RR = 4,03; 95 %-KI [0,45; 35,89]; p=0,2119). Bei jeweils einem Patienten in beiden Behandlungsarmen kam es zu einem klinisch manifesten Verlauf mit invasiver Behandlungsbedürftigkeit. Im Pola+R-CHP-Arm waren fast alle Ereignisse reversibel (84,6 %), während im R-CHOP-Arm nur ein Drittel der Ereignisse reversibel war (33,3 %). Der

PT „Akute Niereninsuffizienz“ wurde sehr selten berichtet. Ein Einfluss auf die Nierenfunktion ist durch die Wirkweise von Polatuzumab Vedotin nicht erklärbar.

### ***Patienten mit UE Grad 3***

Unerwünschte Ereignisse Grad 3 wurden bei 125 Patienten (28,7 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 113 Patienten (25,8 %) im R-CHOP-Arm festgestellt (RR = 1,11; 95 %-KI [0,90; 1,38]; p=0,3304). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrzahl der aufgetretenen UEs Grad 3 reversibel (90,8 % vs. 91,7 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Patienten mit UE Grad 4***

Unerwünschte Ereignisse Grad 4 wurden bei 126 Patienten (29,0 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 139 Patienten (31,7 %) im R-CHOP-Arm festgestellt (RR = 0,91; 95 %-KI [0,75; 1,12]; p=0,3739). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrzahl der aufgetretenen UEs Grad 4 reversibel (97,2 % vs. 94,7 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Patienten mit UE Grad 5***

Unerwünschte Ereignisse Grad 5 wurden bei 13 Patienten (3,0 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 10 Patienten (2,3 %) im R-CHOP-Arm festgestellt (RR = 1,31; 95 %-KI [0,58; 2,95]; p=0,5166). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die häufigsten UE Grad 5 fanden sich im SOC „Infektionen“ (1,1 % vs. 1,4 %, RR = 0,84; 95 %-KI [0,26; 2,73]; p=0,7706). Auf PT Ebene war das meist berichtete UE Grad 5 „Pneumonie“ (0,9 % vs. 0,7 %, RR = 1,34; 95 %-KI [0,30; 5,96]; p=0,6986). Weitere als UE Grad 5 berichtete PTs waren „AV-Block“, „Darmperforation“, „multiples Organversagen“, „Herztod“, „Tod“, „Sepsis“, „septischer Schock“, „Verletzung“, „akute Niereninsuffizienz“ und „Atemversagen“. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde bei 1,4 % der Patienten im Pola+R-CHP-Arm und 1,1 % der Patienten im R-CHOP-Arm berichtet.

### ***Patienten mit UE Grad $\geq 3$***

Unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$  wurden bei 264 Patienten (60,7 %) unter Pola+R-CHP und bei 262 Patienten (59,8 %) unter R-CHOP festgestellt (RR = 1,01; 95 %-KI [0,91; 1,13]; p=0,7923). Bei den UE Grad  $\geq 3$  handelte es sich in beiden Armen am häufigsten um UE der SOC "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" (42,1 % vs. 39,7 %, RR = 1,06; 95 %-KI [0,90; 1,24]; p=0,4816), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (15,2 % vs. 12,6 %, RR = 1,21; 95 %-KI [0,87; 1,68]; p=0,2645) und „Untersuchungen“ (13,6% vs. 13,7 %, RR = 0,99; 95 %-KI [0,71; 1,38]; p = 0,9535). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Patienten mit SUE***

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 148 Patienten (34,0 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 134 Patienten (30,6 %) im R-CHOP-Arm auf (RR = 1,11; 95 %-KI [0,92; 1,35]; p=0,2791). Die häufigsten SOC's waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (14,0 % vs. 10,3 %, RR = 1,36; 95 %-KI [0,95; 1,96]; p=0,0917), "Erkrankungen des Blutes und des

Lymphsystems“ (11,5 % vs. 9,1 %, RR = 1,26; 95 %-KI [0,85; 1,87]; p=0,2526) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (7,1 % vs. 5,9 %, RR = 1,2; 95 %-KI [0,73; 1,99]; p=0,4773). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrzahl der aufgetretenen schwerwiegenden UEs reversibel (88,2 % vs. 85,7 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### ***Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE***

Im Pola+R-CHP-Arm kam es bei 27 Patienten (6,2 %) und im R-CHOP-Arm bei 29 Patienten (6,6 %) zu einem Behandlungsabbruch wegen eines UE (RR = 0,94; 95 %-KI [0,56; 1,56]; p=0,8029). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die häufigsten SOCs waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (1,6 % vs. 2,3 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (1,4 % vs. 0,2 %) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (1,1 % vs. 0,5 %).

**Beschreibung der Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ (siehe auch Anhang 4G)**

UE von speziellem Interesse und ausgewählte UE sind UE der Prüfmedikation, die auf Basis toxikologischer Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert wurden.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Spezifische Verträglichkeit aus POLARIX

<b>Spezifische Verträglichkeit – Datenschnitt 28. Juni 2021</b>				
<b>Endpunkt</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>		<b>Statistische Analysen</b>	
	<b>Pola+R-CHP</b>	<b>R-CHOP</b>	<b>RR [95 % KI]</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>UE von speziellem Interesse</b>				
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DILI)	1/435 (0,2)	2/438 (0,5)	0,5 [0,05; 5,53]	0,5747
Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)	0/435 (0,0)	0/438 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Periphere Neuropathie ≥ Grad 2 (sensorisch und/oder motorisch)	60/435 (13,8)	73/438 (16,7)	0,83 [0,60; 1,13]	0,2386
Infektionen ≥ Grad 3	66/435 (15,2)	55/438 (12,6)	1,21 [0,87; 1,68]	0,2645
<b>Ausgewählte UE (jeweils alle Grade)</b>				
Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie	200/435 (46,0)	187/438 (42,7)	1,08 [0,93; 1,25]	0,3292
Periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch)	230/435 (52,9)	236/438 (53,9)	0,98 [0,87; 1,11]	0,7654
Infektionen	216/435 (49,7)	187/438 (42,7)	1,16 [1,01; 1,34]	0,0398
Hepatische Toxizität	46/435 (10,6)	32/438 (7,3)	1,45 [0,94; 2,23]	0,0928
<small>a: Der p-Wert bezieht sich auf den Wald-Test.            Abkürzungen: RR: Relatives Risiko Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison            Quelle: siehe Anhang 4-G</small>				

***UE von speziellem Interesse******Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DILI)***

Das UE von speziellem Interesse „Arzneimittelinduzierte Leberschädigung“ wurde bei einem Patienten (0,2 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei zwei Patienten (0,5 %) im R-CHOP-Arm festgestellt (RR = 0,50; 95 %-KI [0,05; 5,53]; p=0,5747). Eines der beiden Ereignisse im R-CHOP-Arm wurde als schwerwiegend bewertet. Das Ereignis im Pola+R-CHP-Arm war

reversibel, im R-CHOP-Arm war eines der zwei Ereignisse reversibel. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)*

Das UE von speziellem Interesse „STIAMP“ trat in keinem der beiden Behandlungsarme auf.

*Periphere Neuropathie  $\geq$  Grad 2 (sensorisch und/oder motorisch)*

Das UE von speziellem Interesse „periphere Neuropathie  $\geq$  Grad 2 (sensorisch und/oder motorisch)“ trat bei 60 Patienten (13,8 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 73 Patienten (16,7 %) im R-CHOP-Arm auf (RR = 0,83; 95 %-KI [0,60; 1,13]; p=0,2386). In beiden Behandlungsarmen wurde jeweils ein Ereignis (0,2 %) als schwerwiegend bewertet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Infektionen  $\geq$  Grad 3*

Das UE von speziellem Interesse „Infektionen  $\geq$  Grad 3“ trat bei 66 Patienten (15,2 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 55 Patienten (12,6 %) im R-CHOP-Arm auf (RR = 1,21; 95 %-KI [0,87; 1,68]; p=0,2645). Als schwerwiegend wurden davon im Pola+R-CHP-Arm 56 Ereignisse (12,9 %) und im R-CHOP-Arm 43 Ereignisse (9,8 %) bewertet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

***Ausgewählte UE (jeweils alle Grade)***

*Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie*

Neutropenie ist eine bekannte Nebenwirkung zytotoxischer Therapien und stellt ein identifiziertes Risiko von Polatuzumab Vedotin dar. Das ausgewählte UE „Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie“ wurde bei 200 Patienten (46,0 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 187 Patienten (42,7 %) im R-CHOP-Arm festgestellt (RR = 1,08; 95 %-KI [0,93; 1,25]; p=0,3292). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der aufgetretenen Ereignisse reversibel (98,5 % vs. 98,9 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 50 Patienten (11,5 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 37 Patienten (8,4 %) im R-CHOP-Arm auf (RR = 1,36; 95 %-KI [0,91; 2,04]; p=0,1349). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch)*

Periphere Neuropathien stellen ein identifiziertes Risiko von Polatuzumab Vedotin dar und sind auf das neurotoxische Potential der Wirkkomponente Monomethyl Auristatin E (MMAE) zurückzuführen. Das ausgewählte UE „Periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch)“ wurde bei 230 Patienten (25,9 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 236 Patienten (53,9 %) im R-CHOP-Arm festgestellt (RR = 0,98; 95 %-KI [0,87; 1,11]; p=0,7654). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der aufgetretenen Ereignisse vorübergehend (63,5 % vs. 68,2 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei jeweils einem Patienten (0,2 %) in beiden Behandlungsarmen auf (RR = 1,01; 95 %-KI [0,06; 16,05]; p=0,9961). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Infektionen*

Infektionen stellen ein identifiziertes Risiko von Polatuzumab Vedotin dar. Das ausgewählte UE „Infektionen“ wurde bei 216 Patienten (49,7 %) unter Pola+R-CHP und bei 187 Patienten (42,7 %) unter R-CHOP festgestellt (RR = 1,16; 95 %-KI [1,01; 1,34]; p=0,0398). Dieser Unterschied war nicht signifikant bei Patienten mit UE Grad  $\geq 3$  (15,2 % vs. 12,6 %, RR = 1,21; 95 %-KI [0,78; 1,68]; p=0,2646) oder bei Patienten mit schwerwiegenden Ereignissen (14,0 % vs. 10,3 %, RR = 1,36; 95 %-KI [0,95; 1,96]; p=0,0917). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der aufgetretenen Ereignisse reversibel (91,9 % vs. 89,8 %). Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, das zur Unterbrechung der Behandlung führte, war in beiden Gruppen vergleichbar (6,2 % vs. 5,0 %). Patienten mit UE, die zu Behandlungsabbruch führten, waren im Pola+R-CHP-Arm seltener als im R-CHOP-Arm (1,1 % vs. 1,6 %). Gleiches konnte für Patienten mit UE, die zu einer Dosisreduktion führten, beobachtet werden (0,2 % vs. 0,9 %). Nicht zuletzt waren Infektionen mit fatalem Ausgang unter Pola+R-CHP seltener als unter R-CHOP (1,2 % vs. 1,7 %).

Das Auftreten von Infektionen hängt mit dem Wirkmechanismus von Polatuzumab Vedotin sowie mit denen der eingesetzten Kombinationspartner zusammen und ist eine Folge der damit verbundenen B-Zell-Depletion und myelosuppressiven Wirkung. Das in der Studie POLARIX betrachtete DLBCL-Patientenkollektiv ist im Allgemeinen leichter anfällig für Infektionen aufgrund der eingeschränkten Immunabwehr infolge höheren Alters, sowie krankheitsbedingter Faktoren und den Auswirkungen laufender Therapien. Der überwiegende Anteil der aufgetretenen Infektionen in beiden Behandlungsgruppen war nicht schwerwiegend, von milder Ausprägung und führte selten zu einem Behandlungsabbruch. Nicht zuletzt waren Infektionen mit fatalem Ausgang sehr selten und in der Inzidenz in beiden Studienarmen vergleichbar.

### *Hepatische Toxizität*

Das ausgewählte UE „Hepatische Toxizität“ wurde bei 46 Patienten (10,6 %) im Pola+R-CHP-Arm und bei 32 Patienten (7,3 %) im R-CHOP-Arm festgestellt (RR = 1,45; 95 %-KI [0,94; 2,23]; p=0,0928). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der aufgetretenen Ereignisse vorübergehend (89,2 % vs. 85,2 %). Ein schwerwiegendes Ereignis (0,2 %) trat im Pola+R-CHP-Arm auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### **Zusammenfassung**

Bei überlegener Wirksamkeit ist die Verträglichkeit des Therapieregimes von Pola+R-CHP vergleichbar mit R-CHOP. Unerwünschte Ereignisse waren überwiegend von milder oder moderater Ausprägung und im Allgemeinen klinisch gut handhabbar. Das Sicherheitsprofil ist konsistent mit den bekannten Risiken. Es traten keine neuen Signale auf.

#### 4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -52 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-53 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>						
<Studie 2>						
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert.

*Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie POLARIX der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie POLARIX um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F). Dementsprechend kann von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden. Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pola+R-CHP. Auf Endpunktebene kann beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben eine relevante Verzerrung definitionsgemäß zwar nicht ausgeschlossen werden, im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben, das ereignisfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die patientenberichteten Endpunkte sowie die Verträglichkeitsendpunkte kann jedoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie POLARIX einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pola+R-CHP. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pola+R-CHP ableiten.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Behandlung von 1L DLBCL Patienten folgt einem kurativen Ansatz. Der seit 20 Jahren etablierte Standard R-CHOP erfüllt dieses Ziel nur für etwa 60 % der Patienten. Dies bedeutet, dass 40 % der 1L DLBCL Patienten nicht geheilt werden können. Für diese Patienten besteht eine schlechte Prognose. Ihre Chance auf Heilung sinkt deutlich, wenn die kurative Primärtherapie scheitert. In der randomisiert, kontrollierten Studie POLARIX konnte nun erstmalig gezeigt werden, dass mit Pola+R-CHP eine wirksamere Therapie als R-CHOP zur Verfügung steht.

Pola+R-CHP erhöht die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung deutlich. Pola+R-CHP ist damit die beste kurative Primärtherapie.

Tabelle 4-65: Ausmaß des Zusatznutzens für Überlebensendpunkte (Morbidität, Mortalität)

Überlebensendpunkte (Morbidität, Mortalität)	HR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>		
Krankheitsfreies Überleben <sup>a</sup>	0,70 [0,50; 0,98]	Beträchtlich
Ereignisfreies Überleben <sup>a</sup>	0,75 [0,58; 0,96]	
Progressionsfreies Überleben <sup>a</sup>	0,73 [0,57; 0,95]	
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	0,94 [0,65; 1,37]	Kein Zusatznutzen belegt
a: Für die Darstellung der Einzelkomponenten siehe Kapitel 4.3.1.3.2 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 4-66: Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität)

Patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität)	Bewertung der Effektschätzer	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Kein Unterschied <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Diarrhoe</li> </ul> Kein einheitliches Bild <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlungsende: RR = 1,11; 95 %-KI [0,84; 1,47]</li> <li>○ 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 3,56; 95 %-KI [1,54; 8,25]</li> </ul> </li> <li>• Verstopfung               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlungsende: RR = 1,67; 95 %-KI [1,04; 2,69]</li> <li>○ 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 1,73; 95 %-KI [0,69; 4,38]</li> </ul> </li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt
FACT GOG/NTX	Kein einheitliches Bild <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsende: RR = 1,46; 95 %-KI [1,09; 1,98]</li> <li>• 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 1,82; 95 %-KI [0,87; 3,82]</li> </ul>	
EQ-5D VAS	Kein Unterschied <sup>a</sup>	
<b>Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	Kein Unterschied <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> <li>• Globaler Gesundheitsstatus</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt
FACT-LymS	Kein Unterschied <sup>a</sup>	
a: jeweils bezogen auf die beiden Responderanalysen Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; FACT GOG/NTX: ctional Assessment of Cancer Therapy, Gynecologic Oncology Group / Neurotoxicity; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko		

Tabelle 4-67: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeitsendpunkte

Verträglichkeitsendpunkte	RR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Generelle Verträglichkeit</b>		
Patienten mit UE	1,00 [0,98; 1,01]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	1,01 [0,91; 1,13]	
Patienten mit UE Grad 3	1,11 [0,90; 1,38]	
Patienten mit UE Grad 4	0,91 [0,75; 1,12]	
Patienten mit UE Grad 5	1,31 [0,58; 2,95]	
Patienten mit SUE	1,11 [0,92; 1,35]	
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	0,94 [0,56; 1,56]	
<b>Spezifische Verträglichkeit</b>		
Periphere Neuropathie $\geq$ Grad 2 (sensorisch und/oder motorisch)	0,83 [0,60; 1,13]	Kein Zusatznutzen belegt
Infektionen $\geq$ Grad 3	1,21 [0,87; 1,68]	
Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie	1,08 [0,93; 1,25]	
Periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch)	0,98 [0,87; 1,11]	
Infektionen	1,16 [1,01; 1,34]	
Hepatische Toxizität	1,45 [0,94; 2,23]	
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einem kurativen Ansatz. Mit dem Erreichen einer kompletten Remission beginnt für den Patienten eine krankheitsfreie Zeit mit dem Ziel einer Heilung. 87 % der Patienten erreichen unter Pola-R-CHP eine komplette Remission. Die im R-CHOP-Arm gezeigte CR-Rate von 83 % ist bisher in keinem RCT gezeigt worden. Bei Patienten den Zustand einer kompletten Remission aufrechtzuerhalten, d.h. einen Krankheitsrückfall zu verhindern, bedeutet für Patienten die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung wird durch den Endpunkt krankheitsfreies Überleben abgebildet. Nach Erreichen einer kompletten Remission reduziert Pola+R-CHP im Vergleich zu R-CHOP das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, statistisch signifikant um 30 %. Dies bedeutet, dass Patienten mit Pola+R-CHP eine deutlich höhere Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung haben.

Im kurativen Setting ist das Scheitern der Primärtherapie patientenrelevant. Dieses Scheitern einer potentiell kurativen Primärtherapie stellt für jeden Patienten eine schwere psychische und physische Belastung dar. Die Folgetherapien sind belastend und die Chance auf Heilung sinkt deutlich. Das Scheitern der kurativen Primärtherapie wird durch den Endpunkt ereignisfreies Überleben abgebildet. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Scheiterns der kurativen Primärtherapie statistisch signifikant um 25 %.

Das progressionsfreie Überleben bildet die für den Patienten im Krankheitsverlauf wichtigen Ereignisse Progression, Rezidiv und Tod ab. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko, einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, statistisch signifikant um 27 %. Im Krankheitsverlauf des DLBCL bedeutet das Erleiden eines Progresses oder eines Rezidivs für die Patienten den sofortigen Beginn einer neuen Therapie. Die Ergebnisse zeigen, dass weniger Patienten unter Pola+R-CHP einen Progress oder ein Rezidiv erleiden. Dieser Vorteil von Pola+R-CHP impliziert somit auch eine Verringerung der Anzahl an Patienten mit Folgetherapien und somit auch eine geringere Therapiebelastung für Patienten im weiteren Krankheitsverlauf.

Bei den Endpunkten zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität zeigen sich keine statistischen Unterschiede. Die Lebensqualität der Patienten ist zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichbar.

Bei der allgemeinen Verträglichkeit zeigt Pola+R-CHP bei den Endpunkten Patienten mit UE, mit UE Grad 3, mit UE Grad 4, mit UE Grad 5, mit UE Grad  $\geq 3$ , mit SUE und mit Behandlungsabbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich mit R-CHOP. Bei der spezifischen Verträglichkeit zeigt sich bei den Endpunkten Patienten mit UE von speziellem Interesse und für ausgewählte AE einzig ein statistischer Unterschied für Infektionen. Dieser war auf milde und moderate Ereignisse zurückzuführen. Die Ereignisse waren in der Regel reversibel und führten zu keinen Unterschieden zwischen den Gruppen bezüglich Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Studienmedikation.

Pola+R-CHP zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Wirksamkeit bei vergleichbarer Verträglichkeit zu R-CHOP. Das Sicherheitsprofil ist konsistent mit den bekannten Risiken. Es traten keine neuen Signale auf.

### Zusammenfassung – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Pola+R-CHP hat für 1L DLBCL-Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen für das krankheitsfreie, ereignisfreie und progressionsfreie Überleben. Pola+R-CHP erhöht die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP signifikant überlegen und damit die beste kurative Primärtherapie.

Die Lebensqualität und die Verträglichkeit von Pola+R-CHP sind vergleichbar mit R-CHOP. Die Ergebnissicherheit entspricht aufgrund der Aussagekraft der Nachweise einem Hinweis.

Gesamthaft ergibt sich für Pola+R-CHP bei 1L DLBCL-Patienten ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 0 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit 1L DLBCL	Beträchtlich

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EU. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products: 2000 22.01.2000.

---

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

2. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 22.03.2022 B2 in Kraft getreten am 23. März 2022; 2022.
3. Roche. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022; 2022.
4. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand April 2021; 2021.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022.
6. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study GO39942 (POLARIX): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab and CHP (R-CHP) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Report No. 1106275 - October, 2021]; 2021.
7. clinicalTrials.gov. A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARIX): ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03274492. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03274492?term=POLARIX&draw=2&rank=1>.
8. EU Clinical Trials Register. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB AND CHP (R-CHP) VERSUS RITUXIMAB ...: EudraCT Number: 2017-002023-21. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=GO39942>.
9. PharmNet.Bund. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB AND CHP (R-CHP) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. URL: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANCHOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__).
10. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma; 2022.
11. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report: 24 March 2022; 2022.
12. F. Hoffmann-La Roche Ltd. STATISTICAL ANALYSIS PLAN - Study GO39942 (POLARIX): A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY

- OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB AND CHP (R-CHP) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA [Version 4; 01.12.2021]; 2021.
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification; 2014.
  14. Lee L, Wang L, Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Ann Oncol*; 22(6):1392–403, 2011. doi: 10.1093/annonc/mdq615.
  15. DGHO. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013: Eine Standortbestimmung ; Teil 1: Positionspapier, Teil 2: Manual. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO; Bd. 2); ISBN: 9783000430022. Stand August 2013. Berlin: DGHO; 2013.
  16. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition), 2001.
  17. Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study; 2007.
  18. Rabin R, Charro F de. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group; 2001.
  19. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer; 2012.
  20. Teckle P, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, Gelmon K et al. Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes*; 11:203, 2013. doi: 10.1186/1477-7525-11-203.
  21. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population; 2005.
  22. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma*; 2013:1–9, 2013. doi: 10.1155/2013/147176.
  23. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - Study GO39942 (POLARIX): A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB AND CHP (R-CHP) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA [Version 7; 18.12.2021]; 2021.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

&lt;&lt; Angaben des pharmazeutischen Unternehmers &gt;&gt;

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

&lt;&lt; Angaben des pharmazeutischen Unternehmers &gt;&gt;

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

&lt;&lt; Angaben des pharmazeutischen Unternehmers &gt;&gt;

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

&lt;&lt; Angaben des pharmazeutischen Unternehmers &gt;&gt;

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)**

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Ausführliche Angaben zur in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie POLARIX können dem zugehörigen Studienbericht entnommen werden.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

**Studie: POLARIX (GO39942)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
PROTOCOL, Version 7, 18. Dezember 2020 (23)	[Prot]
STATISTICAL ANALYSIS PLAN, Version 4, 01. Dezember 2021 (12)	[SAP]
Primary CSR - Study GO39942 (POLARIX) (6)	[CSR]

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

POLARIX ist eine randomisierte Studie.

**1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert. Das Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet unter Verwendung der Stratifizierungsfaktoren IPI, Bulky Disease und geografische Region

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurden unter Verwendung des IxRS durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren (mit Ausnahme des unverblindeten Apothekers), den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine randomisierte kontrollierte, verblindete Phase III-Studie. Die Patienten waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Patienten mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine randomisierte kontrollierte, verblindete Phase III-Studie. Die Studienzentren waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Studienzentren mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studie verblindet war und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse des Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Die Zensierung war angemessen.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Die Studie wurde verblindet durchgeführt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben (DFS, DFS-Rezidivrate)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse des Endpunktes krankheitsfreies Überleben werden alle randomisierten Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Komponenten Tod und Rezidiv erfolgte anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien (13). Alle randomisierten Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Trotz des armübergreifend hohen Anteils an Patienten mit einer kompletten Remission kann eine relevante Verzerrung aufgrund der Definition der Analysepopulation nicht ausgeschlossen werden.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse des Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Die Zensurierung war angemessen.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung  
Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Komponenten Tod und Progression erfolgte anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien (13). Der Prüfarzt war verblindet. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
In der Analyse des Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Die Zensierung war angemessen.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der vier Komponenten (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod, (3) Initiierung einer neuen Anti-Lymphomtherapie und (4) positives Biopsieergebnis nach Behandlungsende erfolgte anhand von klar definierten, objektiven Kriterien. Der Prüfarzt war verblindet. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT-GOG-NTX, EQ-5D-VAS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse des Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Responderanalysen wurden nicht für alle Instrumente und Subskalen explizit im Protokoll oder Statistischen Analyseplan definiert. Da die geforderte Responseschwelle von 15% des Skalenniveaus angesetzt wurde, wird nicht von einer ergebnisorientierten Berichterstattung ausgegangen.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / UE von speziellem Interesse****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten der globalen Studie, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der vergleichbaren Behandlungsdauer wird die Darstellung von Raten als adäquat betrachtet.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Population. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.